FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

N° 164

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean-Pierre PAKEY

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

né le 21 juin 1939 à GYOR (Hongrie)

Présentée et soutenue publiquement le :

L'EXCRETION URINAIRE DE L'HYDROXYPROLINE CHEZ L'ENFANT NORMAL ET DANS LES RETARDS DE LA CROISSANCE.

Président : M. S. THIEFFRY, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean-Pierre PAKEY

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

né le 21 juin 1939 à GYOR (Hongrie)

Présentée et soutenue publiquement le :

L'EXCRETION URINAIRE DE L'HYDROXYPROLINE CHEZ L'ENFANT NORMAL ET DANS LES RETARDS DE LA CROISSANCE.

Président : M. S. THIEFFRY, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

ANNEE 1966

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bullard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Gaillard (H.), Gaudart D'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET

1er ASSESSEUR ..... Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR ..... Jean GOSSET

I. - PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- -	DOGNON (A.)
- -	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
- -	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie medicale	DESGREZ (P.)
	POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Pharmacologie	LEVY (Melle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIER (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J. L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENEGRE (J.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel Dieu	BARIETY (M.)
	Lariboisière	SEZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
- - (Cochin)		OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)		ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique		JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		N...

b) Professeurs à titre personnel

	MM.
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTON (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	LAMBLING (A.)
Médecine	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	BARCAT (J.)
	BINET (J.P.)
	BLONDEAU (Ph.)
	CERBONNET (G.)
	CHATELIN (C.L.)
	DAUTRY (P.)
	DEMIRLEAU
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GALEY (J.J.)
	GARBAY (M.)
	GARNIER (H.)
Pathologie chirurgicale	GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de)
	GERMAIN (A.)
	LATASTE (J.)
	LOYGUE (J.)
	MAILLARD (J.N.)
	MERCADIER (M.)
	NATALI (J.)
	PELLERIN (D.)
	PERROTIN (J.)
	PREMONT (M.)
	ROBERT (H.)
	THOMERET (G.)
	VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
	BERTAUX (P.)
	COTTENOT (Fr.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) Pr. s. ch.
	MAURICE (J.)
	MIKOL (Cl.)
	PAUPE (J.R.)
Pathologie médicale	ACAR (J.)
	AUQUIER (L.)
	AUSSANAIRE (M.)
	BEAUMONT (J.L.)
	BERNIER (J.J.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRISSAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
	CANIVET (J.)
	CARLOTTI (J.)
	CATINAT (J.)
	CHRETIEN (J.)
	CLOAREC (M.)
	COBLENTZ (B.)
	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
	DEBRAY (J.)
	ETIENNE (J.P.)
	FREZAL (J.)
	FRITEL (D.)
	FUNCK-BRENTANO (J.L.)
	GRIVAUX (M.)
	HAZARD (J.)
	HENNEQUET (A.)
	HIMBERT (J.)
	HOUSSET (E.)
	LAGRUE (G.)
	LESOBRE (R.)
	LEVEQUE (B.)
Pathologie médicale (suite)	MACREZ (C.)
	MOREAU (L.)
	NENNA (A.)
	NICK (J.)
	POULET (J.)
	ROYER (P.)
	TCHERDAKOFF (Ph.)
	THIBAULT (Ph.)
	TOURNEUR (R.)
	VILLIAUMEY (J.)
	WOLFROMM (R.)
Pédiatrie - Puériculture	ALAGILLE (D.)
	ALISON (J.)
	CANLORBE (P.)
	GORIN (R.)
	LAFOURCADE (J.)
	LEPERCQ (G.)
	LESTRADET (H.)
	MALLET (R.)
	MANDE (R.)
	MINKOWSKY (A.)
	MOZZICONACCI (P.)
	POLONOVSKI (C.)
	REY (J.)
	RIBIERE (M.)
	ROSSIER (A.)
	VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.)
	LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.)
	DURAND (J.)
	GIRARD (Fr.) m. conf.
	HUGELIN (A.)
	LAURENT (D.)
	SCHERRER (J.) pr. s. ch.
	VASSEUR (B.)
	CHANTEUR (J.)
	COURSAGET (J.)
	GREMY (F.) m. conf.
Physique médicale	MILHAUD (G.)
	PAGES (J. Cl.)
	PELLERIN (P.)
	ROUCAYROL (J.C.) pr. s. ch.
	TUBIANA (M.) m. conf.
	DECROIX (G.)
	ISRAEL (L.)
Pneumo phtisiologie	MEYER (A.)
	RENAULT (P.)
	SORS (Ch.)
	DENICKER (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D.)
	FLAVIGNY (H.)
	DUBOST (J.)
Radiologie médicale	LEFEBVRE (J.)
	MICHEL (J.R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)

	MM.
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.)
Urologie	LABET (R.) MARCHE (J.) AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie	CABROL COUINAUD GILLOT (C.) HUREAU (J.) GAUTHIER-VILLARS (Melle P.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.) pr. s. ch. NEZELOFF (CH.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.) N. du BOUCHET (Mme)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J. Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J. Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J. P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch. BOIRON (M.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P. -Y.) CIVATTE (J.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf.
Embryologie	LEDOUX-LEBARD (G.) ROUX (CH.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.) BLANCHER (G.)
Hygiène	CORRE-HURST (MmeL.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	HADENGUE (A.) ALBAHARY (C.)
Neuro-Chirurgie	PERTUISET (B.) CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J. -Cl.)
Neuro-Psychiatrie	LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.)
Obstétrique	LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C THOYER-ROZAT (J.) AUVERT (Mme B.)
Ophtalmologie	BREGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.) DUPARC (J.)
Orthopédie	MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-Rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.) GOLVAN (Y.)
Parasitologie	HO THI SANG (Melle) LAPIERRE (J.)

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J. M.)	Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.) GRASSET (J.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique obstétricale	MAYER (M.) MORIN (P.)	Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. - PROFESSEURS DETACHES

DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Melle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.) Melle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon Père

A ma Mère

A ma Femme

A mon Oncle, à ma Tante,

Mr et Mme H. de GUELL

en témoignage de mon affection.

A mon Oncle,

Le Docteur Endre LUZSA

Ophtalmologiste à Budapest

A Monsieur et Madame R. BLOCH

en témoignage de mon amitié.

A notre Maître,

Monsieur le Professeur Stéphane THIEFFRY

Il nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

En témoignage de notre gratitude
et de notre respectueuse admiration.

A notre Maître,

Monsieur le Professeur Agrégé A. ROSSIER

En remerciement de son enseignement
et en témoignage de gratitude pour
l'accueil amical qu'il nous a toujours
réservé.

A notre Maître,

Monsieur le Docteur J. C. JOB

Il a bien voulu nous aider et nous encourager dans ce travail.

En témoignage de notre profond et très respectueux attachement.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux de Paris

- EXTERNAT

Monsieur le Professeur Agrégé F. FLABEAU

Monsieur le Docteur M. ALBEAUX-FERNET

Monsieur le Docteur A. MATHIVAT

Monsieur le Professeur Agrégé P. MORIN

Monsieur le Professeur Agrégé A. ROSSIER

Monsieur le Docteur Ch.BACH

Monsieur le Professeur Agrégé J. VIALATTE.

Monsieur le Professeur S. THIEFFRY

Monsieur le Progesseur Agrégé R. MALLET

INTRODUCTION

Notre travail est une étude critique de l'utilisation du dosage de l'hydroxyproline (HOP) urinaire comme témoin des processus métaboliques liés à la croissance. Cet acide aminé a la particularité d'être essentiellement un constituant du collagène, au niveau duquel il est présent en quantité appréciable. Si le collagène groupe le tiers des protides du corps, l'hydroxyproline entre dans sa composition pour 13 % (12). On ne trouve HOP en dehors du collagène qu'en quantité infime, dans les lipoprotéines cérébrales et dans le tissu élastique (3).

Divers travaux semblent indiquer que l'excrétion urinaire de HOP est un reflet direct du métabolisme du collagène (13 - 20) et SMILEY et ZIFF ont étudié les éléments qui militent en faveur de cette hypothèse (18).

HOP se trouve dans les urines sous forme de polypeptide et 13 combinaisons différentes ont été décrites, associant HOP à un nombre variable d'acides aminés (2, 5, 8, 10, 11, 14, 19). HOP libre ne représente quantitativement que 1 à 3 % de HOP totale (8, 11, 15, 20). Deux dipeptides, la prolylhydroxyproline et la glycylhydroxyproline représentent à eux seuls 60 % et 15% de HOP excrétée sous forme combinée (4, 17). Ces 2 dipeptides ont été retrouvées dans les groupements des acides aminés du collagène normal, et 75 % de HOP retrouvée dans les urines sous forme de polypeptide est combinée aux mêmes acides aminés et avec le même enchaînement que dans le collagène (4, 17).

PROCKOP et SJOERDMA (15) ont étudié les facteurs pouvant modifier l'excrétion urinaire de HOP. Celle-ci peut s'élever après absorption de

gélatine en quantité abondante. Mais, par rapport à ce qu'on observe chez un sujet recevant un régime normal, elle n'est pas modifiée après suppression de HOP du régime ou après passage à un régime sans protides. Pour ces auteurs, l'excrétion de HOP ne subit pas de variation notable au cours du nycthémère, elle n'est pas influencée par l'hydratation ou la deshydratation. Enfin l'ingestion de HOP sous forme d'acide aminé libre augmente l'excrétion urinaire de HOP libre, mais ne modifie pas l'excrétion de la fraction combinée, de loin la plus importante dans les conditions habituelles.

JASIN et collaborateurs (6) ont les premiers comparé l'excrétion urinaire de HOP chez les enfants et les adultes. Nous reviendrons plus loin sur le détail de leur travail. En exprimant les résultats par rapport à la surface corporelle, ils trouvent des chiffres nettement plus élevés chez les enfants que chez les adultes. Dans les groupes d'enfants étudiés, les excrétions les plus fortes sont trouvées dans les premiers mois de la vie et au moment de la puberté. Les auteurs voient dans ces variations l'influence de la vitesse de croissance, particulièrement élevée à ces périodes. Ils obtiennent des chiffres effondrés chez des nains hypophysaires et myxoedémateux, et , sous l'effet du traitement par l'hormone de croissance humaine, ou l'extrait thyroïdien, ils notent une élévation concordante de la vitesse de croissance et de l'excrétion urinaire de HOP. Ces résultats leur font conclure à l'existence d'un rapport étroit entre la vitesse de croissance et l'excrétion urinaire de HOP.

Dans l'étude des anomalies de la croissance et des effets des thérapeutiques essayées, il serait très utile de pouvoir disposer d'un témoin biologique de la vitesse de croissance. Nous avons donc été particulièrement intéressés par les applications qui semblaient découler du dosage de HOP urinaire et nous avons décidé d'expérimenter cette méthode à notre tour. Le présent travail est l'étude des résultats que nous avons obtenus dans le service de Monsieur le Professeur Agrégé ROSSIER à l'hôpital HEROLD, puis à l'hôpital St VINCENT DE PAUL, sous la direction de notre Maître le Docteur JOB. Nous remercions le Professeur BOURDON qui a bien voulu diriger le dosage de HOP dans son laboratoire de l' hôpital HEROLD.

oOo

MATERIEL D'ETUDE

Notre investigation porte en premier sur un groupe d'enfants témoins normaux dont l'âge se répartit entre 1 mois et 15 ans, hospitalisés pour des affections n'entraînant pas de perturbation de la vitesse de croissance et examinés dans la mesure du possible au moment de la guérison. Certains de nos témoins normaux sont des enfants bien portants, admis au Dépôt de l'hôpital St Vincent de Paul, le plus souvent nous avons pratiqué un recueil des urines pendant 3 périodes de 24 heures successives.

Nous exprimons l'excrétion journalière de HOP rapportée à la surface corporelle de l'enfant et nous donnons la moyenne de l'excrétion journalière.

Dans un deuxième groupe, nous étudions l'excrétion de HOP chez des enfants suivis pour retard staturo-pondéral ou nanisme, les dosages, également rapportés à la surface corporelle, étant pratiqués avant et pendant les thérapeutiques entreprises.

L'étude de l'excrétion urinaire de HOP chez les témoins nous montrera s'il existe des variations significatives en fonction de l'âge et si le taux de l'excrétion est en rapport avec des différences de la vitesse de croissance restant dans les limites physiologiques. Les chiffres de l'hydroxyprolinurie de base chez les sujets de taille insuffisante, leurs modifications éventuelles, seront ensuite comparées à la vitesse de croissance effective pendant la période considérée. Nous examinerons si le taux de l'excrétion permet de juger de l'efficacité thérapeutique.

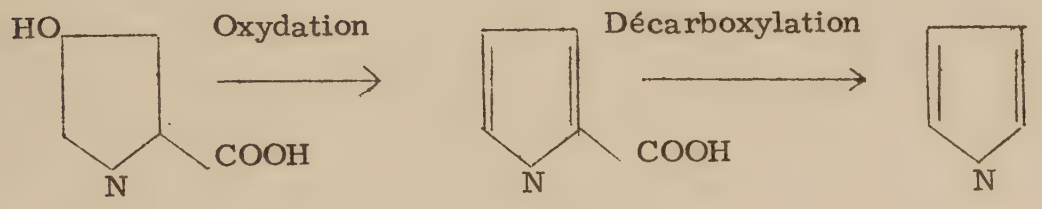
L'ensemble des résultats nous permettra de répondre à la question initiale existe-t-il une relation entre l'excrétion urinaire de HOP et la croissance ?

oOo

METHODE

Les dosages ont été pratiqués sur des échantillons d'urines de 24 h. prélevés sur toluène et gardés en glacière. Nous avons dosé l'hydroxyproline suivant la méthode de Prockop et Udenfriend (16) utilisée par Jasin et collaborateurs (6), dont la publication est à l'origine de notre travail. Nous rappellerons simplement ici les grandes lignes de leur technique.

Il s'agit d'un dosage colorimétrique du pyrrole obtenu par oxydation de l'hydroxyproline en acide pyrrole 2 carboxylique et par décarboxylation de cet acide.



Hydroxyproline — Acide pyrrole 2 carboxylique — pyrrole

Le pyrrole est dosé colorimétriquement par addition de réactif d'Erlich, et la lecture se fait par comparaison avec une gamme étalon traitée dans les mêmes conditions.

Le premier temps de la technique est l'hydrolyse de l'hydroxyproline combinée dans les urines par chauffage à 124° pendant 3 heures en milieu chlorhydrique.

L'hydroxyproline totale est oxydée par la chloramine T à pH 8, 7 à la température du laboratoire pendant 20 minutes et en présence d'un excès connu d'alanine qui standardise l'oxydation.

L'oxydation est arrêtée par addition de thiosulfate de sodium et à ce stade où le pyrrole n'est pas encore formé, on extrait par le toluène les substances interférentes dans la réaction colorée.

Le pyrrole est alors obtenu par chauffage au bain marie bouillant pendant 30 minutes. Le pyrrole est extrait dans le toluène et on ajoute le réactif d'Erlich. La lecture se pratique au spectrophotomètre à 560 m. mu au bout de 15 minutes.

oOo

TEMOINS NORMAUX

Nombre total d'enfants étudiés : 56

Nous avons classé les témoins normaux en 4 groupes :

- de 0 à 6 mois,
- de 6 mois à un an,
- de 1 an à 10 ans,
- de 10 ans à 15 ans

Il nous a paru en effet utile de distinguer 2 groupes avant 1 an, les vitesses de croissance étant sensiblement différentes avant et après 6 mois (fig. II). A ce détail près, notre classification est donc celle adoptée par JASIN et collaborateurs (6).

Chaque chiffre exprimé correspond à la quantité de HOP dosée dans les urines de 24 h., et exprimée en mg/m2. Pour chaque groupe, nous exprimons la moyenne générale et indiquons les limites des moyennes, calculées de façon à grouper 87 % de l'ensemble des résultats.

oOo

- DE 0 A 6 MOIS -

NOM	AGE	POIDS	TAILLE	1è période	2è période	3è période	MOYENNE
GAU...P	1 mois	3500g	51cm	114	119	124	119
LEB...O	1 mois	3950	52	114	172	215	167
CZC...R	1 mois	4300	55	130			130
AUB...D	2 mois	5000	54	195	267		231
VAS...C	2 mois	3400	54	97	190	202	163
MAR... P	2 mois	4310	55	92	114		103
DES...F	3 mois	4260	56	127	150	168	148
ROU...C	3 mois	4400	56	116	150	154	140
MUS...	3 mois	5800	61	152	167	173	164
DEN...L	4 mois	5100	59	105	107	118	110
JEA...R	4 mois	6300	64	84	101	101	95
NAU;;;G	4 mois	6100	63	69	90	111	90
CLE...M	5 mois	7200	66	68	117		92
GAB...D	5 mois	6300	63	94	95	125	104
KHE...D	5 mois	6000	61	125	132	147	134
PRE...R	6 mois	7000	68	90	90	106	95

TEMOINS NORMAUX - RESULTATS

(HOP en mg/m2/24 h) - Chaque résultat exprimé correspond à une période de 24 h

La moyenne générale calculée est 130 mg/m2/24 h

Les limites des moyennes : 90 mg/m2/24 h
200 mg/m2/ 24 h

- DE 6 MOIS A 1 AN -

NOM	AGE	POIDS	TAILLE	1è période de 24 h	2è période	3è période	4è période	MOYENNE
ARR...M	7 mois	10,000	71	77	100			88
VIN...G	7 mois	8,400	67	62	69	90		74
DAU...D	7 mois	7,200	68	94	94	123		100
BOU...N	8 mois	8,760	71	90	99	100		96
NIC...P	8 mois	8,500	70	73	97	101		90
LEM...C	9 mois	7,300	72	55	64			59
PER...R	9 mois	8,200	72	37	71	62	58	57

TEMOINS NORMAUX - RESULTATS

(HOP en mg/m2/24 h) - Chaque résultat exprimé correspond à une période de 24 h

La moyenne générale calculée est de 80 mg/M2/24 h. Limites des moyennes 57 mg/m2/24 h et 104mg/m2/24 h

- DE 1 A 10 ANS -

NOM	AGE	POIDS	TAILLE	1è période	2è période	3è période et suivantes	MOYENNE
HER...T	12 m 1/2	22,050	76	62	62	75	66
RON...P	21 mois	11,500	85	50	69	76	65
CAS...M	3 ans	14,350	99,5	43	52	62-62	55
VAL...T	4 ans	14,320	100	44	47	65	52
CAC...N	5 ans	16,450	100	57	61	64	61
KRI...J	5 ans	16,800	107	45	60	62-68 71-73	63
BOU...P	5 ans	27,900	107	38	44	75	52
OLI...D	6 ans	18,000	115	56			56
KRI...M	6 ans	17,200	115	39	53	54-64-68	56
FOM...G	6 ans	26,600	125	50	57		53
LOM...C	6 ans	22n700	120	52	66	71-92	70
ABI...A	6 ans	21,160	113	35	54	55	48
BON...L	6 ans	20,000	112	33	61	61	52
BED...K	6 ans	19,500	106	42	56	74	57
LAR...M	8 ans	21,700	128	58	71	129	64
LAC...C	9 ans	30,00	130	40	41	48	43
DES...E	9 ans	34,00	138	60	88	98	82

TEMOINS NORMAUX - RESULTATS

(HOP en mg/m2/24 h) - Chaque résultat exprimé correspond à une période de 24 h

La moyenne générale calculée est 60 mg/m2/24 h

Les limites des moyennes sont : 40 mg/m2/24 h
et 82 mg/m2/24h

- DE 10 à 15 ANS -

NOM	AGE	POIDS	TAILLE	1è	2è	3è	4è	5è	6è pér.	MOYENNE
BON.L	10 ans	24,000	134	43						43
BAR.F	10 ans	32,000	137	49	68	93				70
BEC.C	10 ans	31,400	136	51	53	58	70			58
TRO.E	10 ans	35,400	139	61	67	74	82	102		77
MAR.J	11 ans	30,000	141	57	62					59
COT.J	12 ans	38,000	152	65	87	115				89
BOI.C	12 ans	32,000	135	62	79	85				75
AND.S	12 ans	31,200	136	57	82	94	118	140		98
VAD.J	12 ans	56,800	137	27	32	41	44			36
ROT.N	13 ans	32,000	149	35	40	54				43
BIB.M	14 ans	54,000	158	34	38	45				39
FLE.B	14 ans	47,800	168	34	66	83				61
EMI.N	14 ans	46,100	168	31	40	43	43	52	54	44
ECK.B	14 ans	33,200	146	32	46	49	68			49
REY.C	14 ans	14,300	152	23	43	58				41
LAC.B	14 ans	48,000	150	29	33	40	43	48		39

TEMOINS NORMAUX - RESULTATS

(HOP en mg/m2/24 h) - Chaque résultat exprimé correspond à une période de 24 h

La moyenne générale calculée est 64 mg/m2/24 h

Les limites des moyennes sont 30 mg/m2/24 h
et 98 mg/m2/24 h

ETUDE DES RESULTATS CHEZ LES TEMOINS NORMAUX

En portant les résultats précédents sur un graphique (fig. 1) il apparaît à l'évidence qu'il existe un groupement significatif des résultats en fonction de l'âge de l'enfant. L'excrétion de HOP est la plus élevée dans le groupe de 0 à 6 mois, baisse jusqu'à 1 an, se maintient ensuite à peu près stationnaire jusqu'à 10 ans, puis augmente en moyenne discrètement au moment de la puberté. Cependant c'est dans ce dernier groupe d'enfants de 10 à 15 ans qu'on observe la plus grande dispersion des résultats.

Dans le groupe de 0 à 6 mois, la moyenne de l'excrétion urinaire de HOP pour l'ensemble des résultats est de 130 mg/m2/24 h. La moyenne des résultats la plus élevée pour un sujet est de 164, la plus basse est 90. Sur 43 résultats, 3 seulement sont inférieurs à 90, par contre 8 résultats sont supérieurs à 164, mais des valeurs supérieures à 200 sont exceptionnelles (2 fois).

Dans le groupe de 6 mois à 1 an, la moyenne pour l'ensemble des résultats est 80. La moyenne la plus élevée pour un sujet est 104, la plus basse est 57. Sur 20 dosages, 1 excrétion est supérieure, 2 sont inférieures à ces limites.

De 1 à 10 ans, la moyenne pour l'ensemble des résultats est 60. La moyenne la plus élevée pour un sujet est de 82, la plus basse est 43. Sur 54 dosages, 3 résultats sont supérieurs à ces chiffres et 7 sont inférieurs à ces chiffres. Cependant 4 résultats seulement sont inférieurs à 40.

De 10 à 14 ans, la moyenne pour l'ensemble des résultats est 64, la moyenne la plus élevée pour un sujet est 98, la plus basse est 36. Il n'y a que 2 résultats inférieurs à 30.

En considérant les limites que nous venons de fixer, c'est-à-dire de 90 à 200 jusqu'à 6 mois, de 57 à 104 jusqu'à 1 an, de 40 à 82 jusqu'à 10 ans, et de 30 à 98 jusqu'à 15 ans, nous parvenons à grouper plus de 87 % des résultats exprimés.

Ces résultats sont comparables à ceux de JASIN et collaborateurs (6). Ceux-ci ont classé leurs enfants témoins en 3 groupes : de 0 à 1 an, de 1 à 10 ans, de 10 à 14 ans. Il n'y a pas de différence significative de l'excrétion entre les enfants hospitalisés et ceux qui ne le sont pas au moment du prélèvement.

Dans le premier groupe, de 0 à 1 an, l'excrétion moyenne par 24 h. rapportée à la surface corporelle s'établit aux environs de 100 mg/m2/24h. les limites étant de 48 à 141.

Dans le second groupe, de 1 à 10 ans, l'excrétion moyenne est aux alentours de 65, les limites sont 42 et 85.

Dans le troisième groupe, de 10 à 14 ans, la moyenne est 80, les limites 55 et 111.

Notre expérimentation a montré des différences nettes entre l'excrétion des 6 premiers mois et celle des 6 mois suivants puisque la moyenne passe de 130 à 80. Cependant en considérant la première année dans son ensemble ainsi que le font JASIN et collaborateurs notre moyenne s'établit aux environs de 105.

Notre moyenne reste très proche de celle de JASIN entre 1 an et 10 ans, mais remonte plus discrètement que la sienne au moment de la puberté. Pendant cette période l'étalement de nos résultats est plus grand, alors que les taux d'excrétion sont plus groupés dans notre série que dans

celle de JASIN jusqu'à 10 ans. Malgré ces quelques divergences il apparaît que les résultats des 2 expérimentations sont proches, montrant une forte excrétion de HOP dans les premiers mois de la vie, des taux moins élevés entre 1 et 10 ans, et une remontée entre 10 et 14 ans. Pendant toute la durée de la croissance les taux rapportés à la surface corporelle sont très largement supérieures à ceux d'un adulte normal (moyenne 18,1, et limites 9,3 et 30,6 d'après JASIN).

Nous pouvons donc remarquer avec JASIN qu'il existe un rapport entre l'excrétion de HOP et l'âge de l'enfant, l'excrétion étant la plus élevée dans les périodes correspondant aux vitesses de croissance les plus fortes (fig. II).

- CHRISTIAENS et coll. (22) dans une série ne groupant que 5 enfants témoins trouvent l'hydroxyprolinurie comprise entre 24 et 60 mg/24 h.

- FILLIAT et coll. (23), chez 100 enfants témoins trouvent une grande dispersion des valeurs, fixent statistiquement une limite supérieure à l'hydroxyprolinurie à 48,62 mg/ 24 h., mais ne peuvent définir une limite inférieure.

- JONES et coll. (24), trouvent, dans une étude groupant 80 témoins normaux, une élévation de l'hydroxyprolinurie au moment de la puberté et une chute rapide par la suite.

oOo

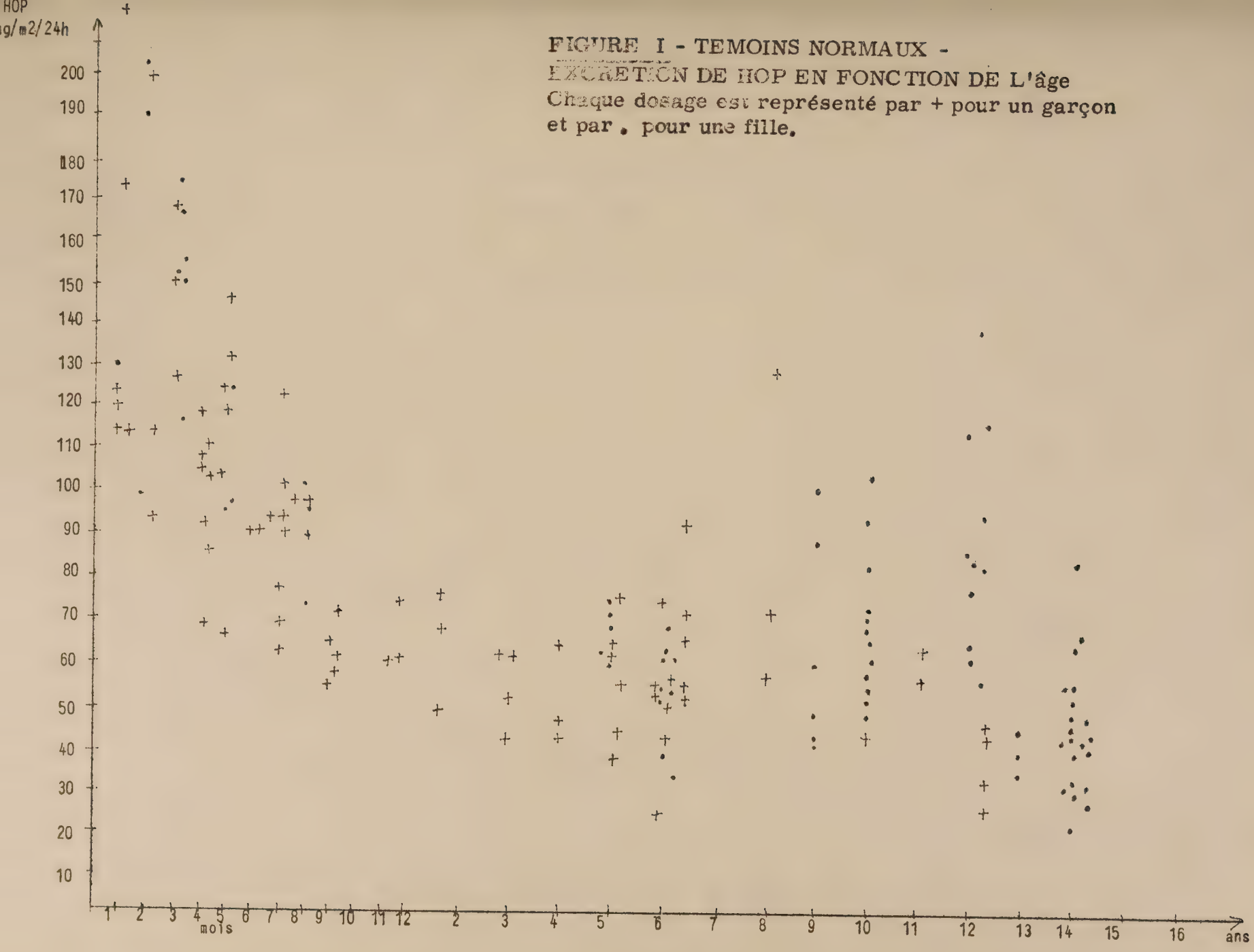


FIGURE I - TEMOINS NORMAUX -
EXCRETION DE HOP EN FONCTION DE L'âge
Chaque dosage est représenté par + pour un garçon et par . pour une fille.

FIGURE II -

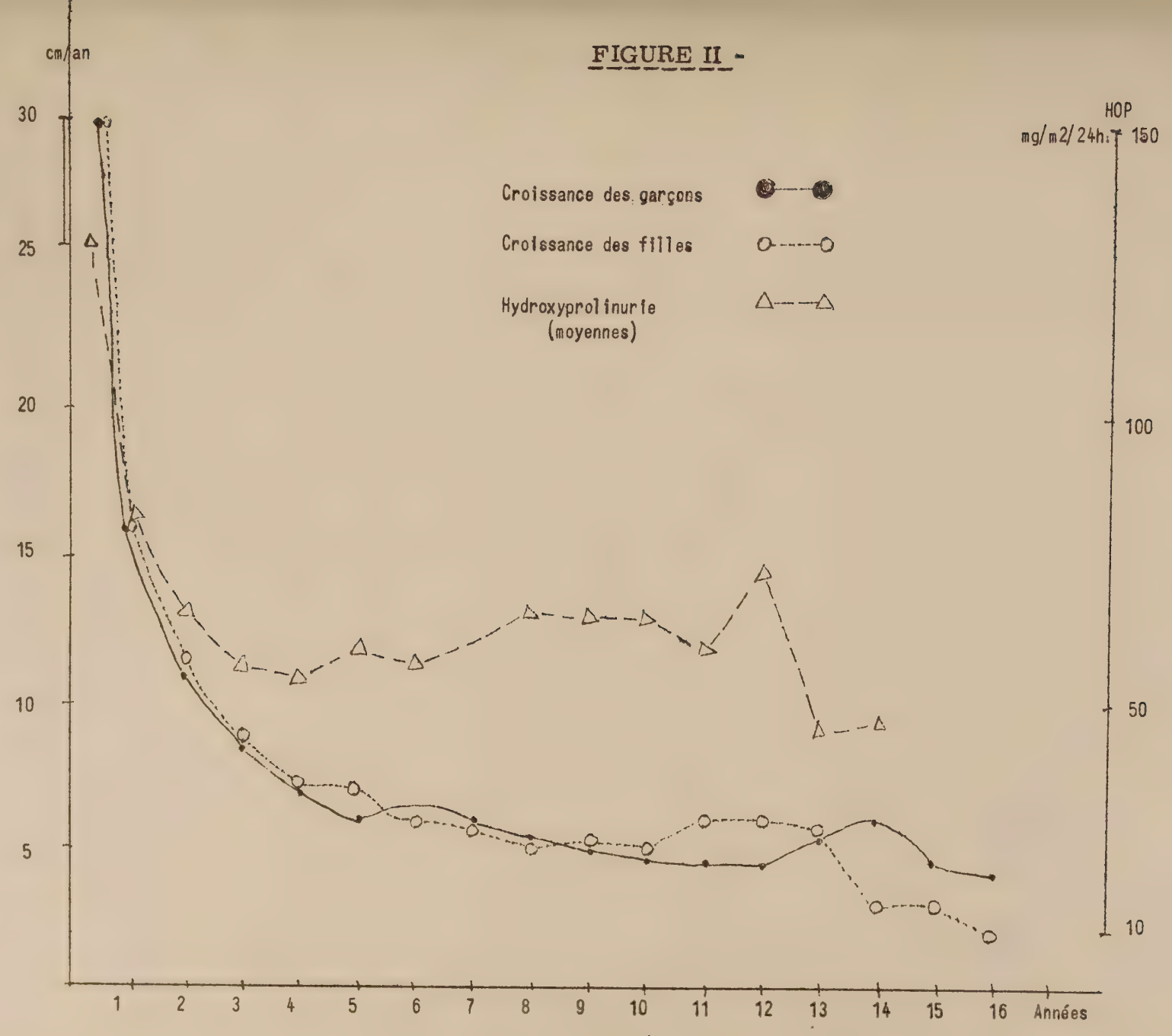
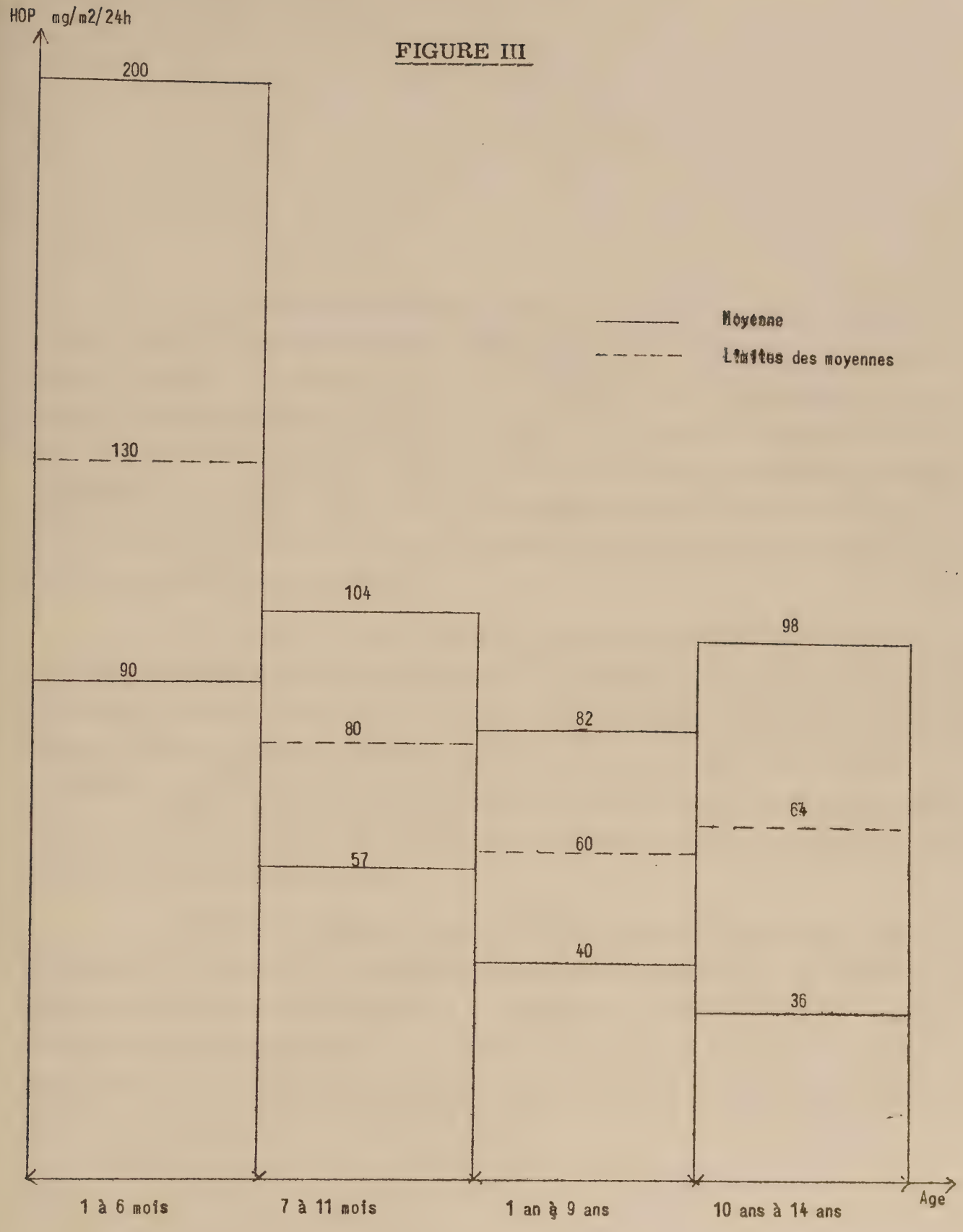

cm/an
30
25
20
15
10
5
HOP
mg/m2/24h
150
100
50
10
Croissance des garçons
Croissance des filles
Hydroxyprolinurie
(moyennes)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
Années

FIGURE III



Représentation schématique des variations de l'hydroxyprolinurie chez les témoins normaux en fonction de l'âge

La seconde partie de notre étude chez le témoin normal est la comparaison de l'excrétion de HOP et de la vitesse de croissance effective des enfants étudiés. Il s'agit donc de savoir si dans les limites physiologiques observées chez les témoins normaux, une vitesse de croissance donnée correspond à un taux défini de HOP urinaire et inversement si la connaissance de HOP est suffisante pour prévoir la vitesse de croissance. Il est bien évident qu'il est nécessaire de démontrer ces 2 propositions pour affirmer une relation étroite entre HOP et croissance.

Il ne nous a pas été possible, chez ces enfants hospitalisés, le plus souvent pendant un temps très court, de procéder à 2 mensurations suffisamment espacées pour déterminer une vitesse de croissance exacte. Néanmoins, la très grande majorité des sujets témoins ayant une taille normale, il semble logique d'admettre que leur vitesse de croissance est également dans les limites de la normale, mais probablement d'autant plus grande qu'il s'agit d'enfants de taille plus élevée.

Dans nos différents groupes de témoins nous allons donc comparer les enfants de même age, pour savoir si pour un âge donné il y a un rapport entre la taille et l'excrétion de HOP, la technique la plus simple est de porter sur un graphique à chaque fois l'excrétion en fonction de la taille, les différents points se trouvant nécessairement alignés si notre hypothèse est exacte.

ooo

- DE 0 à 6 MOIS

- Nous pouvons comparer 3 enfants de 1 mois :

GAU... P,	51 cm	HOP moyenne en mg/m2/24 h.	119
LEB... O,	52 cm	-	167
CZC... R,	55 cm	-	130

- Puis 3 enfants de 2 mois :

AUB... D,	54 cm	-	231
VAS... C,	54 cm	-	163
MAR... P,	55 cm	-	103

- Et 3 enfants de 3 mois :

DES... F.,	56 cm	-	148
ROU... C.,	56 cm	-	140
MUS...	61 cm	-	164

- Et 3 enfants de 4 mois :

DEN... L,	59 cm	-	110
JEA... R,	64 cm	-	95
NAU... G,	63 cm	-	90

- Et 3 enfants de 5 mois :

CLE... M,	66 cm	-	92
GAB... D,	63 cm	-	104
KHE... D,	61 cm	-	134

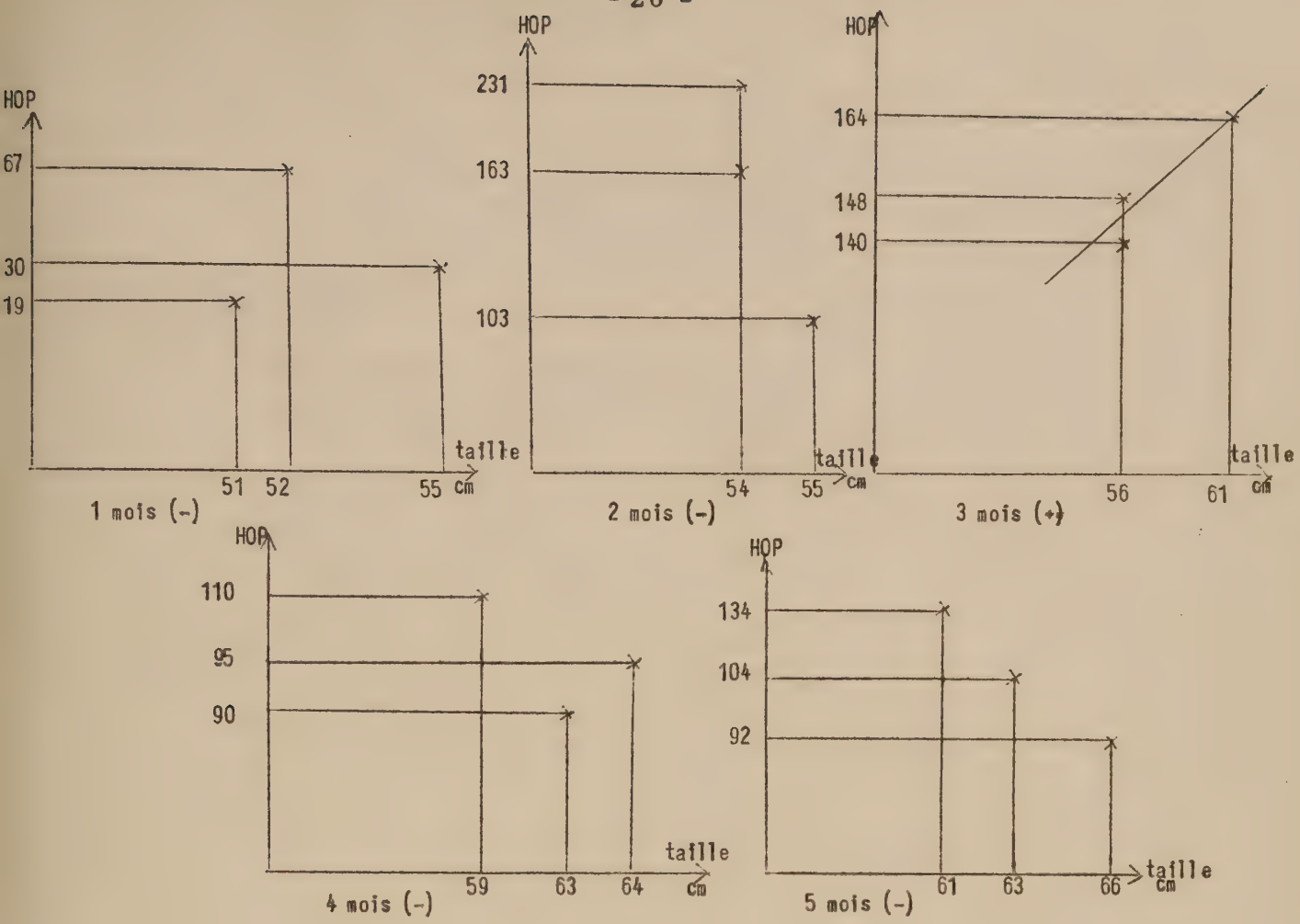


FIGURE IV

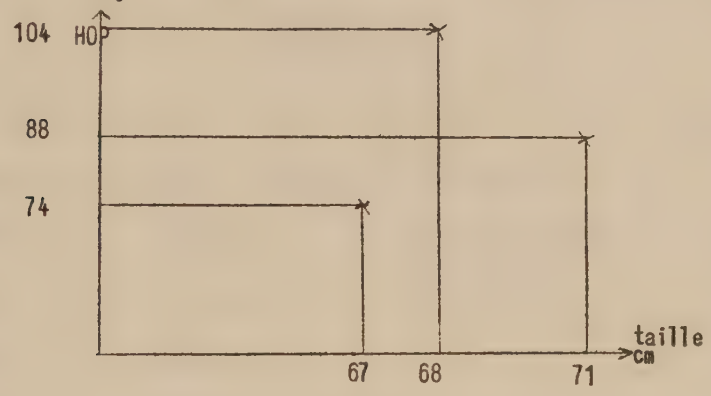
Sur les 5 schémas, un seul (3 mois) laisse supposer une augmentation de HOP en fonction de la taille. Par contre 2 schémas peuvent s'interpréter de façon contraire (2 mois et 5 mois), c'est-à-dire qu'il semble y avoir diminution de HOP en fonction de l'augmentation de la taille. 2 schémas montrent des points dispersés.

Nous allons poursuivre notre étude dans les autres groupes, chaque fois qu'il nous sera possible de comparer au moins 3 enfants de même âge, en plaçant sous le graphique le signe (+), si HOP augmente avec la taille et le signe (-) dans les autres cas.

- DE 6 MOIS A 1 AN

Nous comparons 3 enfants de 7 mois :

ARR... M,	71 cm	HOP moyenne mg/m2/24 h	88
VIN... G,	67 cm	-	74
DAU... D,	68 cm	-	104



- 7 mois (-)

FIGURE V

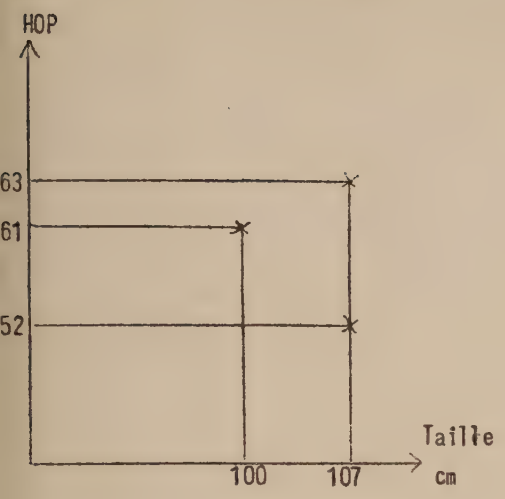
- DE 1 AN A 10 ANS

Nous comparons 3 enfants de 5 ans :

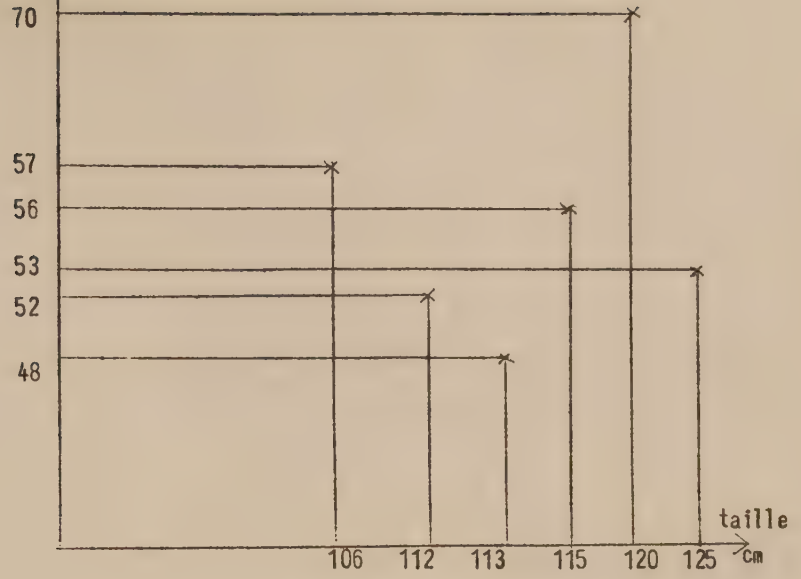
CAC... N	100 cm	HOP moyenne mg/m2/24 h	61
BRI... J	107 cm	-	63
BOU... P	107 cm	-	52

Puis 7 enfants de 6 ans :

OLI... D	115 cm	-	56
KRI... M	115 cm	-	56
FOM...I	125 cm	-	53
LOM... C	120 cm	-	70
ABI... A	113 cm	-	48
BON... L	112 cm	-	52
BED... K	106 cm	-	57



5 ans (-)



6 ans (-)

FIGURE VI

- DE 10 ANS à 15 ans

Nous comparons 4 enfants de 10 ans :

BON... L	134 cm	HOP moyenne mg/m2/24h	43
BAR... F	137 cm	-	70
BEC... C	136 cm	-	58
TRO... E	139 cm	-	77

Puis 4 enfants de 12 ans :

COT... J.	152 cm	-	89
BOI...C	135 cm	-	75
AND... S	136 cm	-	98
VAD... J	137 cm	-	36

Et pour terminer 6 enfants de 14 ans :

BIB... M	158 cm	-	39
FLE... B	168 cm	-	61
EMI... N	168 cm	-	44
ECK...B	146 cm	-	49
REY... C	152 cm	-	41
LAC... B	150 cm	-	39

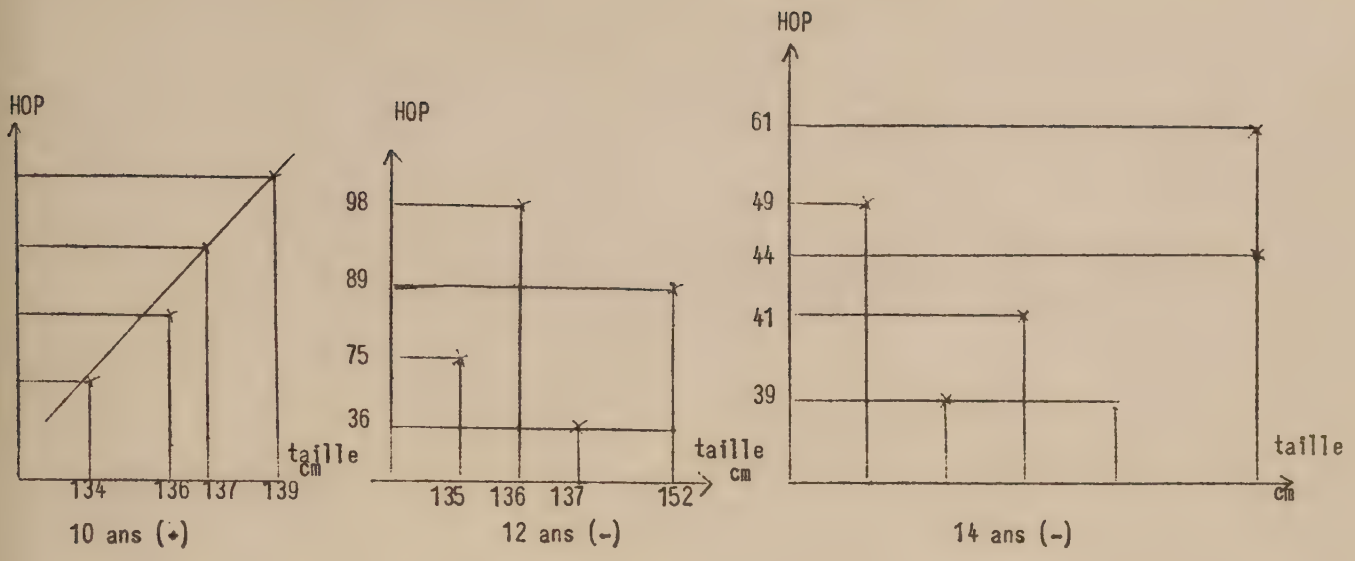


FIGURE VII

Au terme de cette étude comparative portant sur 11 groupes d'au moins 3 enfants de même âge, il apparaît que dans 2 de ces groupes, l'hydroxyprolinurie moyenne est plus forte chez les enfants dont la taille est la plus grande. Dans 2 autres groupes l'hydroxyprolinurie moyenne est plus basse chez les enfants dont la taille est la plus grande. Dans les 7 autres groupes les points sont dispersés, et ce fait apparaît avec le plus d'évidence dans les groupes d'enfants de 6 et 14 ans qui ont permis de confronter à la fois 7 et 6 témoins.

Il nous semble évident que les variations apparentes et contraires de HOP en fonction de la taille observées sur les schémas des enfants de 2 mois, 3 mois, 5 mois et 10 ans sont uniquement liées au hasard et qu'il n'existe aucun rapport entre le taux de HOP et la taille d'enfants de même âge.

Nous pensons donc qu'il n'y a pas de rapport chez les témoins normaux entre la vitesse de croissance et l'excrétion de HOP. Les variations de HOP en fonction de l'âge ne peuvent être expliquées par les variations physiologiques de la vitesse de croissance et tirent peut être leur origine des modifications complexes de métabolismes sans lien direct avec la croissance.

oOo

NANISMES HYPOPHYSAIRES

- OBSERVATIONS -

1 - BOU... F.

est un enfant de 20 mois, 80 cm, et 9850 g. Les prélèvements ont été effectués après qu'il ait subi l'ablation d'un cranio-pharyngiome : la croissance était probablement faible, mais l'enfant est décédé après sa sortie du service, et il n'a pas été remesuré.

L'excrétion de HOP en mg/m2/24 h. a été la suivante :

38 - 35 - 31 - 30 - 28 - 47 - 26 - 18 - 21 - 35

correspondant à une moyenne de 31 mg, largement inférieure à celle des témoins de son âge.

2 - FRA... F (cf. fig. 8)

est un enfant de 9 ans, 115 cm et 25 kg. Il présente une insuffisance hypophysaire et a subi le 30 septembre 1963 l'ablation d'un cranio-pharyngiome. Il avait avant l'intervention une vitesse de croissance lente, sa taille n'a pas varié du 25 aout 1963 au 8 janvier 1964 (115 cm). Pendant une première période de référence (du 4 au 11 décembre 1963) 6 dosages de 24 heures sont pratiqués et les excrétions de HOP en mg/m2/24 h. sont :

I - 30 - 60 - 39 - 63 - 54 - 52,

soit une moyenne de 50, normale pour un enfant de son âge.

Il reçoit pendant 10 jours (18 au 27 décembre 1963) 10 injections intramusculaires quotidiennes d'hormone de croissance hypophysaire humaine (H G H), HOP est dosé à partir du 3è jour des injections, et on obtient les résultats suivants :

II- 50 - 59 - 110 - 120 - 81 - 62 - 100 - 94 - 99

soit une moyenne de 86 largement supérieure à la moyenne de base et sortant des limites notées pour les témoins.

Deux mois et demi après l'arrêt de H G H, l'enfant a grandi de 2 cm. Il reçoit alors un traitement d'extrait thyroïdien à la dose de 0, 05 g par jour, avec les résultats suivants :

III- 58 - 77 - 58 - 66 - 65 - 57 - 69

correspondant à une moyenne de 63. Les résultats obtenus sont résumés dans la fig. 8

La période de référence (I), correspond à une croissance nulle, l'excrétion de HOP est normale. Après la fin du traitement par H G H l'enfant n'a pas grandi, malgré des taux de HOP urinaires supérieurs à la normale (II)

La croissance ne se produit qu'après l'arrêt du traitement par H G H elle est alors un peu plus rapide que celle d'un enfant normal de même âge, et se poursuit lorsque l'extrait thyroïdien est introduit de façon continue (l'enfant grandit de 6 cm du 8 janvier au 14 décembre 1964).

3 - DEB... V (fig. 9)

13 ans 7/12, 122 cm, 20,400 kg. Nanisme hypophysaire. Croissance faible de 2,5 cm et 2 cm les 2 années précédant le traitement. Traité à partir de janvier 1963 par H G H et extrait thyroïdien, l'hormone de croissance hypophysaire humaine étant administrée d'abord de façon continue, puis de façon discontinue. L'enfant grandit de 5, 5 cm pendant les 2 premiers trimestres, puis sa taille reste stationnaire pendant les 2 trimestres suivants. H G H est arrêté pendant le dernier trimestre avant une nouvelle tentative. Les taux de base de HOP ont été calculés à la fin de cette période d'arrêt thérapeutique correspondant à une croissance pratiquement nulle. Les résultats suivants ont été obtenus :

43 - 38 - 140 - 95 - 77 - 73

moyenne 77, restant dans les limites des témoins normaux.

Elle reçoit ensuite l'association H G H 5mg en intramusculaire, 3 fois par semaine + extrait thyroïdien 0,10 g. par jour. Les dosages sont entrepris 5 jours après la reprise thérapeutique.

- Résultats : 77 - 176 - 100 - 80 - 73 - 99 - 139 - 111 - 88 - 116 moyenne 105 largement supérieure à la moyenne de base, sortant des limites des témoins normaux. Sous l'effet de cette thérapeutique la croissance s'accélère, l'enfant grandit de 2 cm au cours du premier trimestre et de 6 cm au cours de l'année (fig. 9).

4 - MOR... P

Nanisme hypophysaire, 14 ans 1/2, 134 cm, 27 kg. 3 prélèvements seulement ont pu être pratiqués. Résultats :

48 - 29 - 99

moyenne 35, à la limite inférieure des témoins normaux. Pendant l'année des prélèvements l'enfant a grandi de 3 cm, sans traitement.

5 - GAD... F (fig. 10)

Nanisme hypophysaire. Cranio-pharyngiome. 14 ans 1/2, 24,600 kg 124,5 cm.

Les dosages ont été pratiqués à la fin de la 2ème année du traitement par l'hormone de croissance hypophysaire humaine. La croissance a été de 4 cm pendant les 8 premiers mois du traitement (Mai - Décembre 1962). L'enfant a grandi de 4 cm au cours de l'année 1963.

En janvier 1964, il mesure 124 cm, le 15 mars sa taille est toujours de 124 cm, le 15 avril 124,5 cm, et le 1er juillet : 126 cm.

- une première série de dosages a été effectuée du 14 au 19 mars 1964 (1ère période de référence) l'enfant recevant uniquement un traitement par l'extrait thyroïdien à la dose de 0,05 g/jour.

Résultats : 125 - 77 - 72 - 80 - 126 - 68

moyenne 109, supérieure à la limite des témoins normaux.

- à partir du 23 mars 1964, on pratique une série d'injections de H G H une injection intramusculaire tous les 2 jours, 10 dosages sont effectués du 28 mars au 10 avril. L'enfant reçoit en permanence de l'extrait thyroïdien, 0,05 g par jour.

Résultats : 92 - 70 - 123 - 119 - 84 - 83 - 161 - 123 - 122 - 108 moyenne 108.

- enfin du 14 juin au 1er juillet, 2ème période de référence, le traitement comportant uniquement de l'extrait thyroïdien à 0,05 g/jour.

Résultats : 135 - 103 - 46 - 66 - 143 - 131 - 136 - 150 - 95 - 88 moyenne 92. Cette dernière période correspond peut être à une croissance plus rapide que pendant les 2 périodes précédentes.

6 - CHA... H. (fig. 11)

15 ans, 132,5 cm, 35 kg. Nanisme hypophysaire. Les dosages sont effectués au début de la 1ère année du traitement par H G H. L'année précédente, la croissance a été faible, 2,5 cm de avril 1963 à avril 1964. On effectue 6 dosages pendant la période de référence du 15 au 26 avril 1964. Il reçoit à partir du 27 avril un traitement intramusculaire de H G H à la dose de 5 mg un jour sur deux, associé à de l'extrait thyroïdien par voie buccale, 0,10 g. par jour. 15 dosages sont effectués du 27 avril au 14 mai 1965.

Le 4 avril l'enfant mesure 132,5 cm, le 28 avril 133 cm, le 14 mai 133,5 cm, le 8 juillet 134,2 cm et le 27 juillet 134,5 cm. Sous l'effet du traitement, la croissance qui était faible devient supérieure à celle d'un enfant de même age.

Pendant la période de référence, les résultats sont :

32 - 28 - 40 - 30 - 25 - 31,

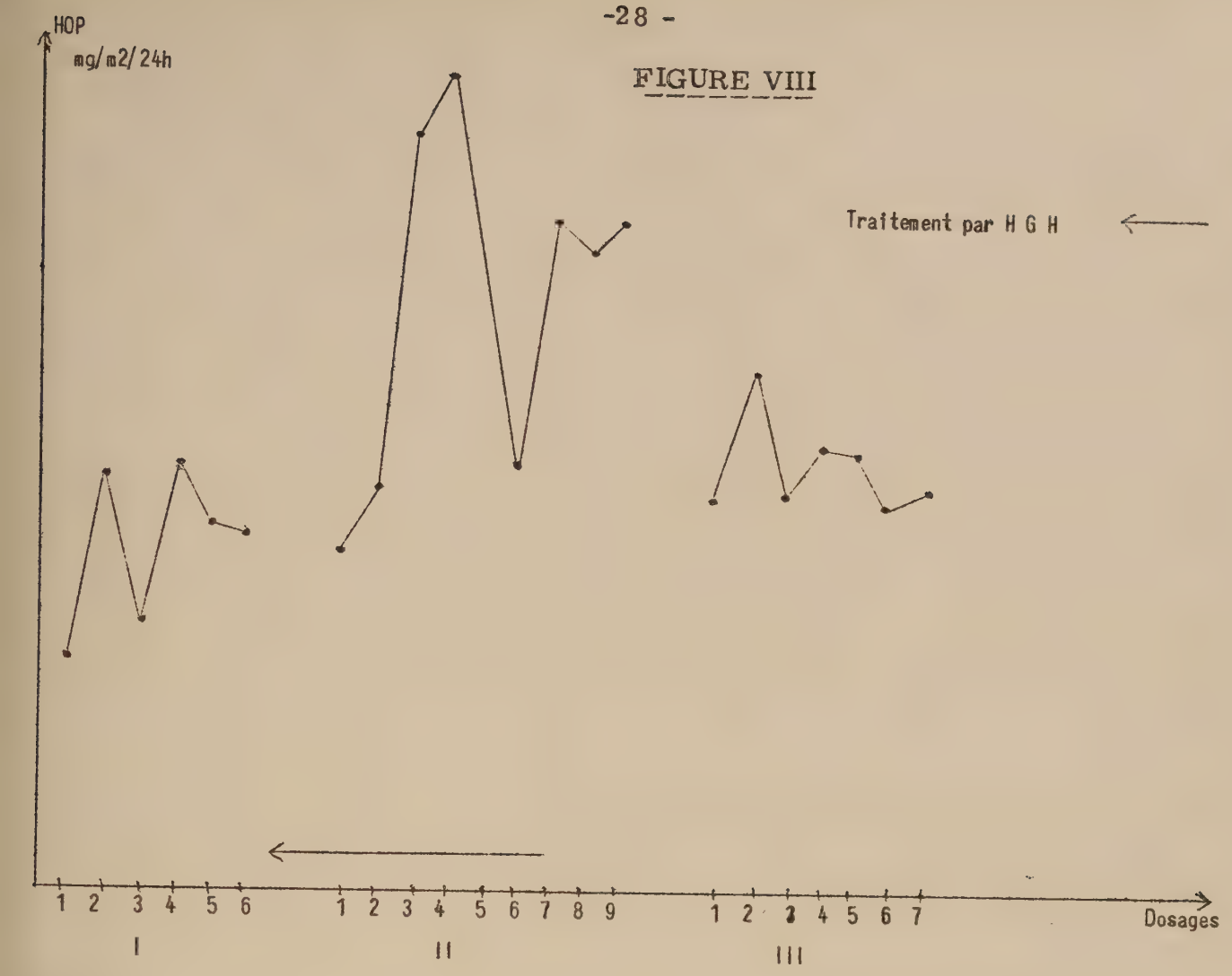
moyenne 32, à la limite inférieure des témoins normaux.

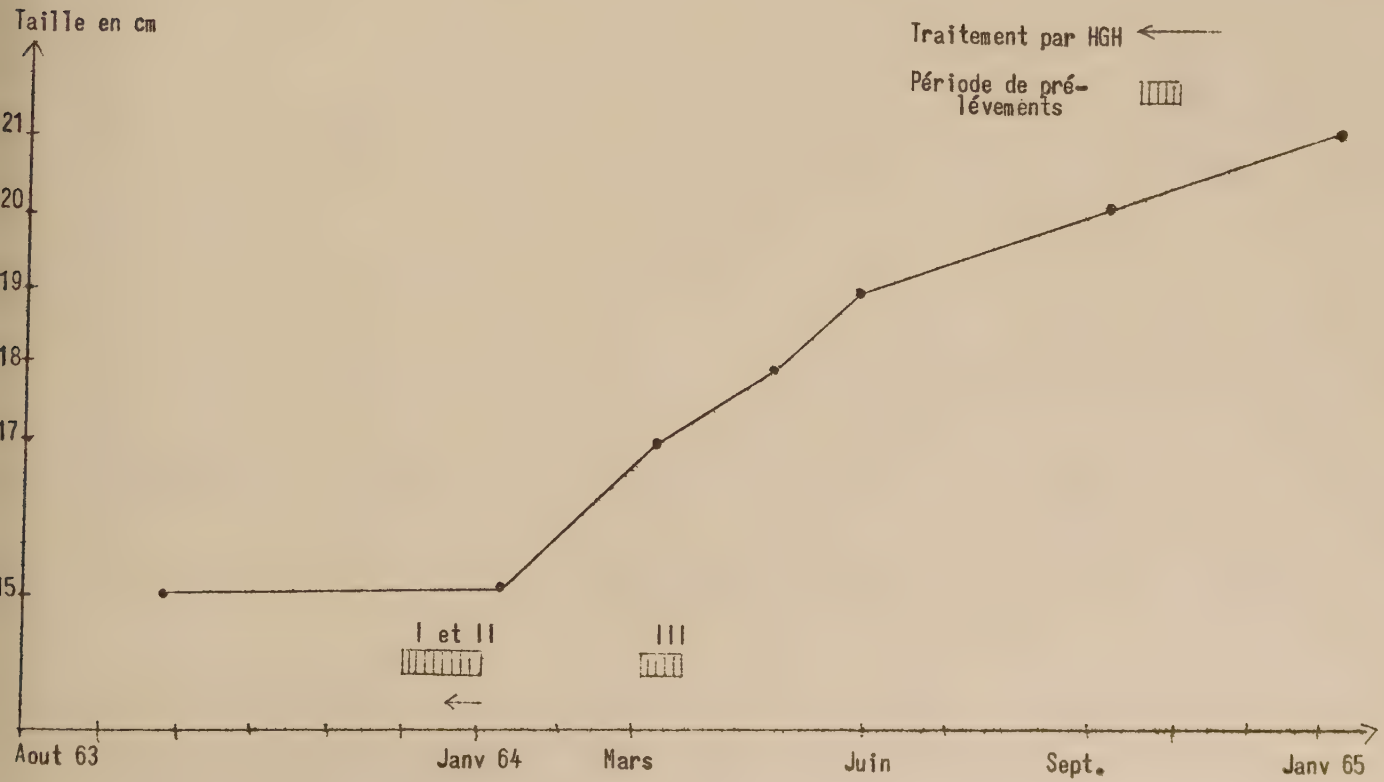
Sous traitement par H G H + extrait thyroïdien, résultats :

54 - 45 - 50 - 54 - 47 - 42 - 53 - 46 - 46 - 57 - 48

moyenne 50.

FIGURE VIII


HOP
mg/m2/24h
Traitement par H G H
1 2 3 4 5 6
1 2 3 4 5 6 7 8 9
1 2 3 4 5 6 7
Dosages
I
II
III


Taille en cm
Traitement par HGH
Période de prélèvements
21
20
19
18
17
15
I et II
III
Aout 63
Janv 64
Mars
Juin
Sept.
Janv 65

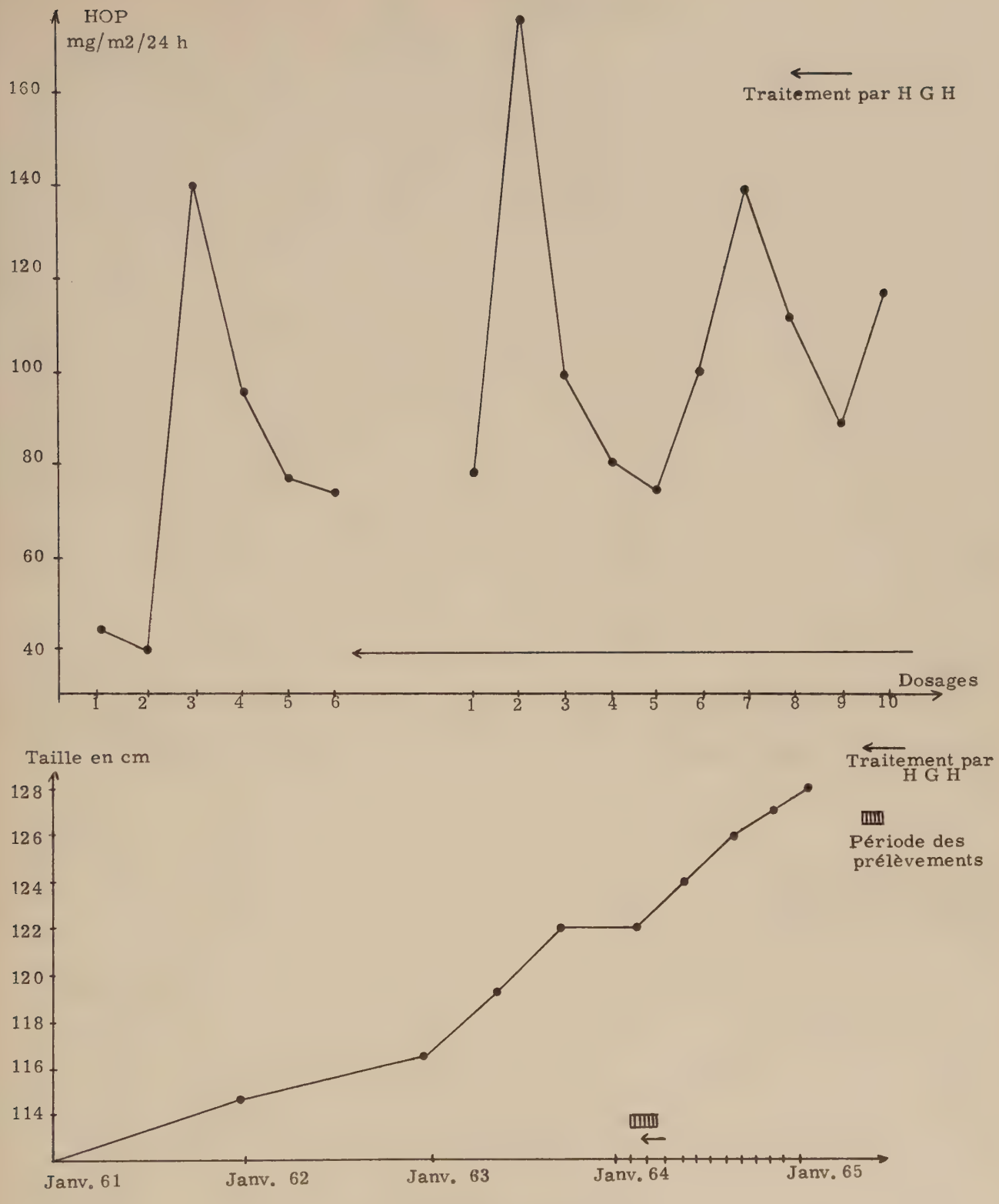
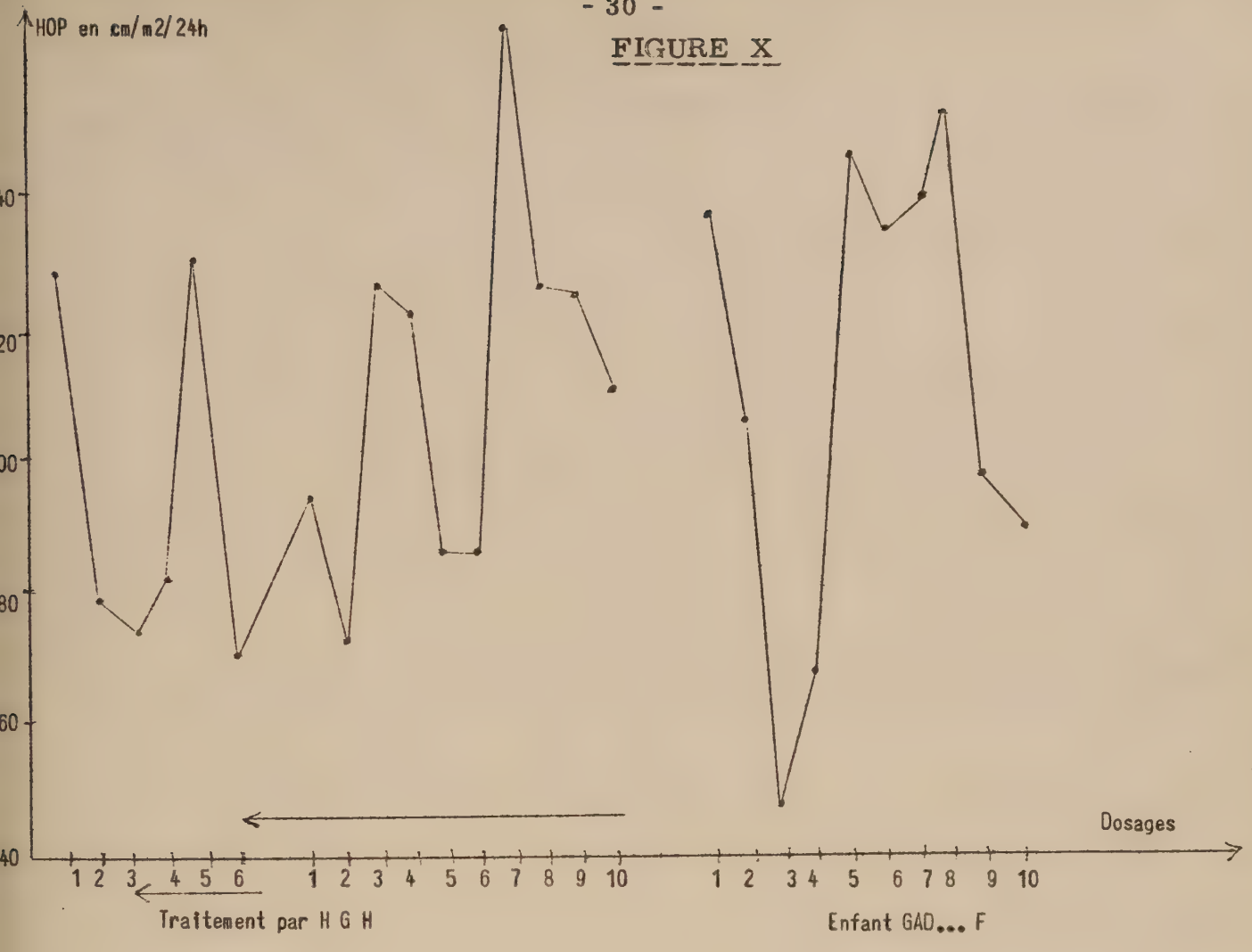
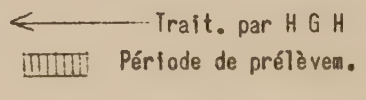
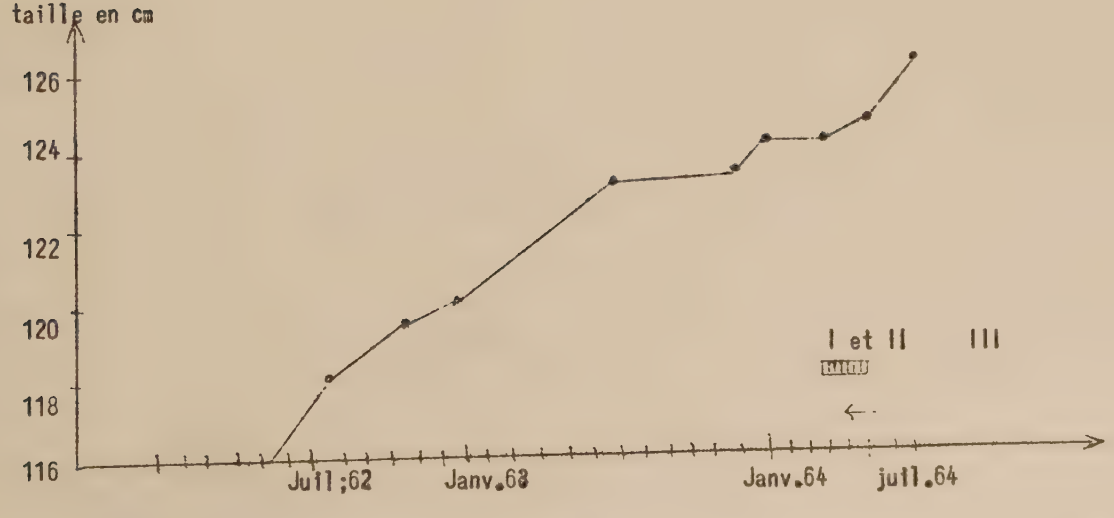


FIGURE IX - Enfant DEB... V

FIGURE X

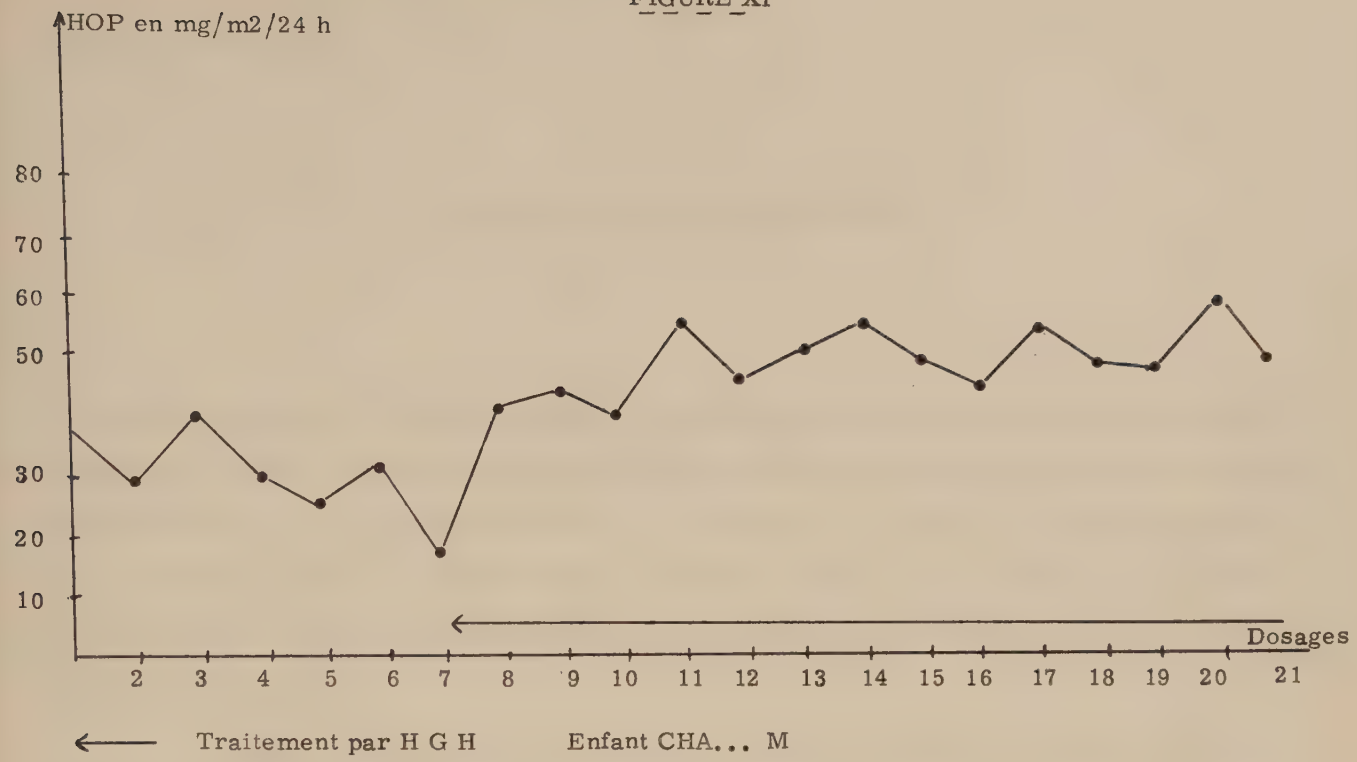


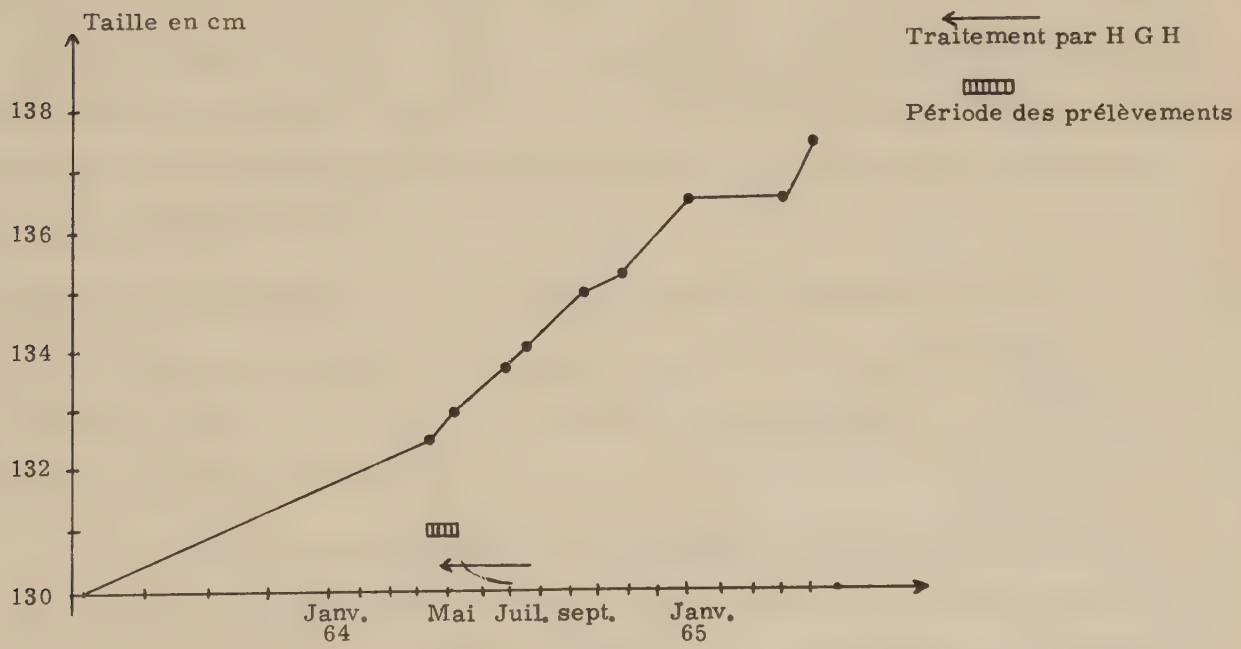




Enfant GAD... F

FIGURE XI





Enfant CHA... M

DISCUSSION DES RESULTATS

1 - Sans traitement tous nos enfants insuffisants hypophysaires ont une croissance lente (fig. 11). L'hydroxyprolinurie pendant le même temps est variable, elle est basse chez 3 enfants (BOU... F; MOR... P; CHA... M) mais reste chez 2 enfants dans les limites des moyennes (FRA... F;, DEB....V). Les taux de base n'ont pu être calculés chez 1 enfant en traitement continu par l'extrait thyroïdien.

JASIN, qui veut démontrer une relation étroite entre vitesse de croissance et HOP (16) publie des résultats comparables aux nôtres pendant la période précédant le traitement. Si son premier nain hypophysaire excrète à 8 ans, 25,5 mg/m2/24 h. de HOP, le second âgé de 10 ans excrète 48 mg/ m2/ 24 h., soit un taux compris dans les limites de la normale, malgré une vitesse de croissance lente.

2 - Effets de l'hormone de croissance hypophysaire humaine (H G H)

Nous avons utilisé H G H seule dans le traitement de ces nanismes, une seule fois (FRA...F, fig. 7), les autres cas nécessitant une correction simultanée du déficit thyroidien.

L'effet du traitement sur la taille n'a été appréciable qu'après l'arrêt des injections intramusculaires, comme si H G H agissait après un temps de latence. Pendant la durée du traitement, la croissance a donc été faible, malgré une élévation significative de l'excrétion de HOP, certains taux journaliers pouvant dépasser le double de la moyenne de base.

Notre expérimentation a été plus courte que celle de JASIN et nous n'avons pu constater d'élévation régulière de HOP avec la durée du traitement, mais une élévation assez rapide à partir du 7è jour et qui se maintient au 5è jour de l'arrêt de H G H (moyenne sous H G H : 86 mg/m2/24 h. de HOP).

3 - Effets de l'extrait thyroïdien

L'extrait thyroïdien a été essayé à la dose de 0, 05 g/ jour chez FRA... F, 15 jours après la série de 10 injections de H G H. Ce traitement a élevé discrètement l'hydroxyprolinurie (moyenne 63), la période de dosages sous extrait thyroïdien correspondant à une croissance accélérée.

Aux mêmes doses l'extrait thyroïdien entraîne une hydroxyprolinurie élevée chez GAD... F, supérieure à la limite des moyennes de son âge mais la croissance reste très lente.

L'extrait thyroïdien augmente donc l'hydroxyprolinurie sans modifier nécessairement la vitesse de croissance. Cette action a été bien montrée par BENOIT et collaborateurs (1) : qui ont constaté chez l'adulte normal une élévation de HOP sous l'influence de l'hormone thyroïdienne.

4 - Association de H G H et extrait thyroïdien

Cette association a été utilisée à 3 reprises dans des nanismes hypophysaires nécessitant une correction simultanée du déficit thyroïdien. Dans le premier cas (DER.. V, fig. 8), le traitement a été accompagné d'une accélération de la croissance et d'une élévation nette de HOP passant d'une moyenne de 77 à une moyenne de 105, largement supérieure à la limite normale de cet âge.

Dans le second cas (CHA... M, fig. 10) on note une accélération de la croissance et une élévation modérée de HOP qui atteint des taux normaux pour l'âge.

Le troisième cas (GAD...F, fig. 9) est un échec presque complet sur la croissance malgré des taux élevés de HOP. Il faut noter cependant qu'on obtient des taux semblables de HOP avec l'extrait thyroïdien seul, l'adjonction d'hormone de croissance ne modifiant pas l'hydroxyprolinurie.

oOo

INSUFFISANTS HYPOPHYSAIRES

MOYENNE DE HOP EN mg/m2/24 h					
NOM	pas de traitement	H G H seul	Extrait thyroid. seul	HGH + extrait thyroïdien	CROISSANCE
BOU.. F 20 mois	31				semblant faible
FRA..F 9 ans	50				faible
		86			faible
			63		accélérée
DEB.. V 13 a.1/2	77				faible
				105	accélérée
NOR.. P 14 a 6/12	35				faible
GAD.. F 14 a.9/12			109		faible
				108	faible
		92	92		accélérée
CHA..M 15 ans	32				faible
				47,5	accélérée

FIGURE XI

MYXOEDEMES CONGENITAUX

Nous avons eu l'occasion de faire 3 fois le diagnostic précoce de myxoedème congénital et d'explorer l'excrétion de HOP. Nos enfants avaient au moment du diagnostic 1 mois, 2 mois et 4 mois. Les 2 premiers sont des myxoedèmes par athyroïdie, le troisième une dysgénésie avec ectopie. En raison des impératifs thérapeutiques, il ne nous a pas été possible d'obtenir des taux de base chez des nourrissons non traités. Dès le diagnostic posé il était en effet capital d'entreprendre l'hormonothérapie substitutive. Il apparaît néanmoins que les excrétions en début de traitement sont effondrées et montent progressivement pour atteindre les taux normaux d'enfants de même âge. Les prélèvements ont été effectués chez 2 enfants sur une durée de 15 jours, chez le troisième pendant une période de six semaines.

Après une élévation rapide de l'excrétion, l'hydroxyprolinurie paraît se stabiliser et n'est pas influencée par la prolongation de la thérapeutique et la majoration de la posologie.

Nos résultats sont assez voisins de ceux de JASIN (6 qui a observé des taux de base également effondrés dans 3 myxoedèmes de l'enfant et l'élévation progressive des taux de HCP sous traitement. Cependant dans les cas de JASIN l'augmentation de l'excrétion se poursuit avec la prolongation du traitement et l'augmentation de la posologie.

Ainsi qu'il est habituel, les vitesses de croissance de nos malades et de ceux de JASIN se sont normalisées grâce à l'hormonothérapie. Nous

nous abstiendrons de considérer qu'il y a là nécessairement une relation entre la vitesse de croissance et HOP. L'hormone thyroïdienne accélère tous les métabolismes et il suffit de l'administrer à un adulte normal pour voir ses taux de HOP croître, sans observer bien entendu le moindre effet sur la taille (KIVIRIKKO et collaborateurs (9), BENOIT et collaborateurs (1).

Nous insisterons particulièrement sur l'effondrement de l'excrétion de base chez l'enfant myxoedémateux. KEISER et SJOERDSMA (7) ont également trouvé des excrétions de base anormalement faibles chez des adultes hypothyroïdiens, par contre BENOIT et collaborateurs (1) ont noté des résultats normaux chez 3 adultes hypothyroidiens.

Si chez l'adulte les taux de base sont donc discutables, il semble bien que chez l'enfant ils soient toujours effondrés. Si cette notion se confirmait, le dosage de HOP pourrait avoir une valeur indicative dans le diagnostic des myxoedèmes de l'enfant. Mais ce dosage ne permet pas de fixer la posologie de l'hormonothérapie substitutive, l'excrétion de HOP dans un myxoedème bien équilibré étant fort variable d'un sujet à l'autre, se maintenant entre les chiffres normaux pour l'âge, ou dépassant les chiffres les plus élevés observés chez les nourrissons.

oOo

MYXOEDEMES CONGENITAUX

N O M	FLE... M	COU... A.	BAR... P
AGE	1 mois	2 mois	4 mois
POIDS	2960 g	4320 g	7200 g
TAILLE	49,5 cm	52 cm	60 cm
TRAITEMENT L -TRIODOTHYRONINE 5 gammas	HOP mg/m2/24 h	HOP mg/m2/24 h	HOP mg/m2/24 h
L -TRIODO- THYRONINE 12 gammas	37 47 62 63 89 111	9 16 19 17 10 - - - 105	57 62 65 65 67 53 51 82
L -TRIIODO- THYNONINE 25 gammas	85 110	97 85	75 128
L -TRIIODO- THYNONINE 37 gammas	120 97 100 103 108		
vitesse de crois- sance normale	Normale	Normale	Normale

FIGURE XII

L'HYDROXYPROLINURIE DANS UN CAS DE SYNDROME DE TURNER

LEP...S - 11 ans 9/12, 123 cm, 31,600 kg. Pas de traitement. Dosages pratiqués du 21 au 25 mars 1964, résultats en HOP mg/m2/24 h :

76 - 42 - 39 - 93 - 77,

moyenne 66, normale pour l'âge.

Le 16 mars 1964, la taille est de 123 cm,

Le 14 septembre 1964, la taille est de 126 cm, soit une croissance de 3 cm en 6 mois, normale pour l'âge.

L'excrétion de HOP dans le syndrome de Turner a été étudiée chez 2 malades par BENOIT et collaborateurs (1). Le premier sujet âgé de 18 ans avait une excrétion supérieure à la normale, le second âgé de 28 ans, avait une excrétion normale.

oCo

HOP DANS LES RETARDS STATURAUX ET LES NANISMES CONSTITUTIONNELS.

Nous terminerons ce travail par l'étude de 19 cas de retards staturaux ou de nanismes dont l'étiologie n'a pu être déterminée malgré les investigations entreprises. Ces enfants qui présentent un retard statural variable peuvent être classés en 3 groupes, suivant que leur vitesse de croissance est lente, normale ou rapide, pendant la période considérée.

1 - Enfants à vitesse de croissance lente

- Observations

1 - DEV... B - 4 mois, 52 cm, 4 kg

Nanisme congénital, taille à la naissance 43 cm, a donc grandi de 9 cm en 4 mois (normale 12 cm).

Résultats (HOP en mg/m2/24 h)

115 - 79 - 87 - 55 - 124,

moyenne 92, à la limite inférieure des témoins normaux. Pas de traitement.

2 - BEL...D, 5 ans 11/12, 103 cm - 15, 900 kg.

Dosages pratiqués du 21 au 25 mars 1964. Résultats (HOP en mg/m2 par 24 h) : 114 - 89 - 90 - 82 - 86

moyenne 92, supérieure à la limite normale pour l'âge.

Du 15 mars 1964 au 15 mars 1965, l'enfant a grandi de 4, 5 cm (la croissance normale pour l'âge est supérieure à 6 cm par an). Pas de traitement.

3 - BON... C, - 7 ans, 95,5 cm, 13,450 kg

Dosages pratiqués du 10 au 15 octobre 1964. Résultats (HOP en mg/m2/24 h)

29 - 29 - 40

moyenne 33, inférieure à la normale (nanisme malformatif à tête d'oiseau)

Du 10 octobre 1964 au 8 février 1965, l'enfant n'a grandi que de 1 cm. Pas de traitement.

4 - CAL... D - 7 ans 1/2 - 101 cm - 16,200 kg

Dosages pratiqués au 1 au 7 avril 1964. Résultats (HOP en mg/m2 par 24 h)

40 - 20 - 18 - 44 - 38 - 41 - 34

moyenne 33 inférieure à la limite normale pour l'âge.

Du 28 novembre 1963 au 4 mars 1965, l'enfant a grandi de 5 cm. Pas de traitement.

5 - JOA... J - 10 ans - 116 cm, 18,600 kg.

Dosages pratiqués du 10 au 23 décembre 1963. Résultats (HOP en mg/m2/24 h) :

1 - période de référence :

15 - 35 - 6

moyenne 19, inférieure à la limite normale.

2 - puis traitement par l'hormone de croissance hypophysaire humaine, 5 unités par jour pendant 10 jours. Dosages effectués le 1er et les 6 derniers jours du traitement :

33 - 22 - 59 - 49 - 47 - 30 - 61

moyenne 43, dans les limites normales.

Du 9 novembre 1963 au 20 mars 1964, l'enfant a grandi de 0, 75 cm.

6 - SAU... S - 12 ans 1/2, 131 cm, 25, 500 kg

Dosages pratiqués du 19 au 24 septembre 1964. Résultats (HOP en mg/m2/24 h)

43 - 45 - 56 - 43 - 59

moyenne 49, normale pour l'âge.

A grandi de 2 cm de avril 1963 à septembre 1964. Pas de traitement.

7 - MAR... M - 14 ans 1/2, 134 cm., 39, 900 kg

Dosages pratiqués du 13 février au 1 mars 1964, Résultats (HOP en mg/m2/24 h)

53 - 40 - 35 - 49 - 42 - 36 - 34 - 32 - 47

moyenne 41 normale pour l'âge.

Du 10 février au 29 juin 1964, a grandi de 1/2 cm. Pas de traitement.

2 - Enfants à vitesse de croissance normale

8 - GES... C - 3 ans 1/2, 79 cm, 8, 020 kg

Dosages pratiqués du 2 au 26 février 1964. Résultats (HOP en mg/m2/24 h)

1 - période de référence :

20 - 19 - 20 - 20 - 12

moyenne 18, inférieure à la limite normale

2 - Traitement par S.T.H. 1 ampoule par jour pendant 15 jours :

31 - 31 - 40 - 46 - 36 - 74 - 51 - 58

moyenne 46, dans les limites normales pour l'âge.

L'enfant a grandi de 5 cm du 8 janvier au 28 septembre 1964

9 - DAG... J - 8 ans, 110 cm - 17 kg

Dosages pratiqués du 4 au 7 octobre 1964. Résultats (HOP en mg/m2/24 h)

123 - 52 - 81 - 37 - 61 - 54 - 58

moyenne 66, normale pour l'âge.

L'enfant a grandi de 5, 5 cm de juillet 1963 à juillet 1964

Pas de traitement.

10 - VER... F - 10 ans - 119 cm, 21 kg

Dosages pratiqués du 4 au 7 octobre 1964. Résultats (HOP en mg/m2/24 h) :

64 - 45 - 77 - 65 - 70

moyenne 64, normale pour l'âge. L'enfant a grandi de 5 cm d'octobre 1963 à octobre 1964. Pas de traitement.

11 - CRO... J - 13 ans - 120 cm, 25,600 kg

Dosages pratiqués du 12 au 17 septembre 1964. Résultats (HOP en mg/m2/24 h)

55 - 60 - 44 - 56 - 68

moyenne 56, normale pour l'âge.

L'enfant a grandi de 5, 5 cm du 23 mars 1964 au 10 avril 1965

Pas de traitement.

12 - DEL... C - 8 ans 9/12, 116, 5 cm, 22, 500 kg

Dosages pratiqués du 16 mars au 20 avril 1964. Résultats :

1 - Période de référence :

62 - 55 - 62 - 50 - 65 - 46 - 52 - 50

moyenne 55, normale pour l'âge.

2 - Traitement par Stanozolol à la dose de 1 comp/jour, dosage les 7 jours suivants :

67 - 60 - 64 - 69 - 63 - 78 - 68

moyenne 67, normale pour l'âge.

D'avril 1963 à avril 1964, l'enfant a grandi de 6 cm.

3 - Enfants à vitesse de croissance rapide :

13 - LEC... E - 4 ans, 83 cm 5, 13 kg

Dosages pratiqués du 6 au 12 juin 1964; Résultat (HOP en mg/m2/24 h)

64 - 60 - 75 - 73 - 77 - 81 - 62

moyenne 70, normale pour l'âge.

L'enfant a grandi de 7,5 cm du 14 avril 1964, au 24 septembre 1964. Pas de traitement.

14 - QUI... A - 4 ans 1/2, 86 cm, 12,500 kg

Dosages pratiqués du 11 mai au 24 juillet 1964. Résultats (HOP en mg/m2/24 h

1 - Période de référence :

100 - 90 - 76 - 155 - 81

moyenne 100 mg

2 - Puis traitement par S.T.H.

130 - 123 - 83 - 150 - 189 - 102 - 162 - 130 - 143 - 70

103 - 145 - 101 - 110 - 79 - 86

La moyenne générale est 114 (supérieure à la limite des moyennes des témoins normaux) il n'y a pas d'augmentation significative de HOP sous STH.

L'enfant a grandi de 8 cm de février 1964 à janvier 1965

15 - MAR... A - 6 ans, 100 cm, 13,700 kg

Dosages pratiqués du 8 février au 5 mars 1964

Résultats (HOP en mg/m2/24 h)

1 - Période de référence :

77 - 123 - 71 - 75 - 65 - 78

moyenne 82, à la limite supérieure de la normale.

2 - Puis traitement par S.T.H. injection de 1 ampoule par jour pendant 15 jours :

86 - 88 - 88 - 81 - 69 - 54 - 41 - 95 - 69 - 73 - 76 - 78 - 52 - 48 - 54

moyenne 70, normale pour l'âge.

Du 6 février 1964 au 21 septembre 1964, l'enfant a grandi de 5, 5 cm.

16 - VIN ... J - 8 ans - 105 cm, 10,300 kg

Dosages pratiqués du 6 décembre 1963, au 8 janvier 1964. Résultats (HOP en mg/m2/24 h)

1 - Première période de référence :

23 - 16 - 49 - 19

moyenne 27, inférieure à la limite normale.

2 - Il reçoit ensuite de l'hormone de croissance hypophysaire humaine chaque jour pendant 5 jours, les urines sont prélevées chaque jour à partir de la première injection.

40 - 24 - 85 - 34 - 19

moyenne 40 (limite normale inférieure).

3 - 4 prélèvements sont effectués pendant les 5 jours suivant l'arrêt thérapeutique :

15 - 28 - 30 - 23

moyenne 24, inférieure à la limite normale.

4 - Puis il reçoit pendant 5 jours un anabolisant, le Stanozolol

24 - 35 - 52 - 39 - 24

moyenne 35, inférieure à la limite normale.

Du 19 novembre 1963 au 25 juin 1964, l'enfant a grandi de 4 cm (croissance moyenne d'un enfant normal de même âge : 5,4 cm par an).

17 - CHI... N - 13 ans - 126 cm - 22, 700 kg

Dosages pratiqués du 12 au 19 juin 1964. Résultats (HOP en mg/m2/24 h)

72 - 70 - 65 - 41 - 35 - 61

moyenne 57, normale pour l'âge.

Du 13 mai 1964 au 30 novembre 1964, l'enfant a grandi de 4 cm (un enfant normal de même âge, grandit de 5,5 cm par an, en moyenne).

18 -MEL... B- 15 ans 10/12 - 142 cm - 29,560 kg

Dosages pratiqués du 20 février au 8 avril 1964. Résultats (HOP en mg/m2/24 h)

1 - Période de référence :

52 - 61 - 49 - 52 - 71 - 57 - 60

moyenne 57, normale pour l'âge.

2 - Il reçoit ensuite un traitement par Stanozolol 3 comprimés par jour, 7 prélèvements sont effectués, étalés sur 3 semaines :

56 - 64 - 65 - 54 - 38 - 63 - 62

moyenne 57, normale pour l'âge.

Du 8 avril 1963 au 30 avril 1964 l'enfant a grandi de 5,5 cm (un enfant normal de même âge grandit en moyenne de moins de 4 cm par an).

oOo

DISCUSSION DES RESULTATS

(cf. fig. 13)

Nous avons distingué dans le groupe de 18 enfants examinés pour retards staturaux ou nanismes, ceux dont la vitesse de croissance était au moment des épreuves, semblable, inférieure ou supérieure à celle d'un enfant normal de même âge.

Sur 5 enfants à vitesse de croissance normale, 4 ont des excrétions de base normales de HOP, le dernier a une excrétion de base effondrée (GES...C)

Sur 7 enfants à vitesse de croissance inférieure à la normale, 3 seulement ont une excrétion urinaire basse de HOP (BON... C, CAL...D, JOA... J) 1 est à la limite inférieure de la normale (DEV...B)

L'excrétion est normale 2 fois (SAU...S, MAR... M) supérieure à la normale 1 fois (BEL... D).

Sur 6 enfants à vitesse de croissance rapide, 1 seul a une excrétion supérieure à la normale (QUI...A) 1 est à la limite supérieure de la normale (MAR...A) Les autres ont des excrétions normales sauf (VIN...J) un dont l'excrétion est basse, pendant les 2 périodes de référence.

Nous pouvons donc remarquer ici également qu'il n'y a pas de relation entre la vitesse de croissance et l'excrétion urinaire de HOP.

Nous avons utilisé l'hormone de croissance hypophysaire humaine chez 2 nains à vitesse de croissance lente. Dans les 2 cas les taux de base très bas, se sont élevés, pour atteindre la limite inférieure normale chez le premier enfant et pour dépasser cette limite chez le second enfant. Dans les

2 cas, l'élévation de HOP a été discrète mais indiscutable. Néanmoins la croissance de JOA...J est restée lente, seule celle de VIN... J a été plus rapide.

Trois essais ont été entrepris avec l'hormone de croissance bovine modifiée (que nous appelons STH par opposition à HGH , hormone de croissance hypophysaire humaine).

Le premier enfant avait une vitesse de croissance normale qui n'a pas été modifiée malgré l'élévation de HOP (GES...C).

Les deux autres avaient une vitesse de croissance spontanément rapide qui n'a pas été modifiée par le traitement, et les variations des HOP, spontanément élevées, n'ont pas été significatives. Depuis cette expérimentation l'emploi de la STH a été abandonné car cette hormone n'a pas fait la preuve de son efficacité, en particulier chez les enfants sensibles par ailleurs à HGH .

L'emploi d'un anabolisant, le Stanozolol, a entraîné 2 fois des augmentations de HOP peu significatives, les taux se sont maintenus strictement identiques au cours d'une troisième expérimentation.

Nous n'avons jamais eu la preuve que le Stanozolol ait modifié la vitesse de croissance de nos sujets.

- CHRISTIAENS et coll. (22) dans une série de 16 cas d'hypotrophie pondéro-staturale, ne constatent pas de modification de l'hydroxyprolinurie dans le groupe des nourrissons, mais notent une diminution sensible de HOP dans la seconde enfance.

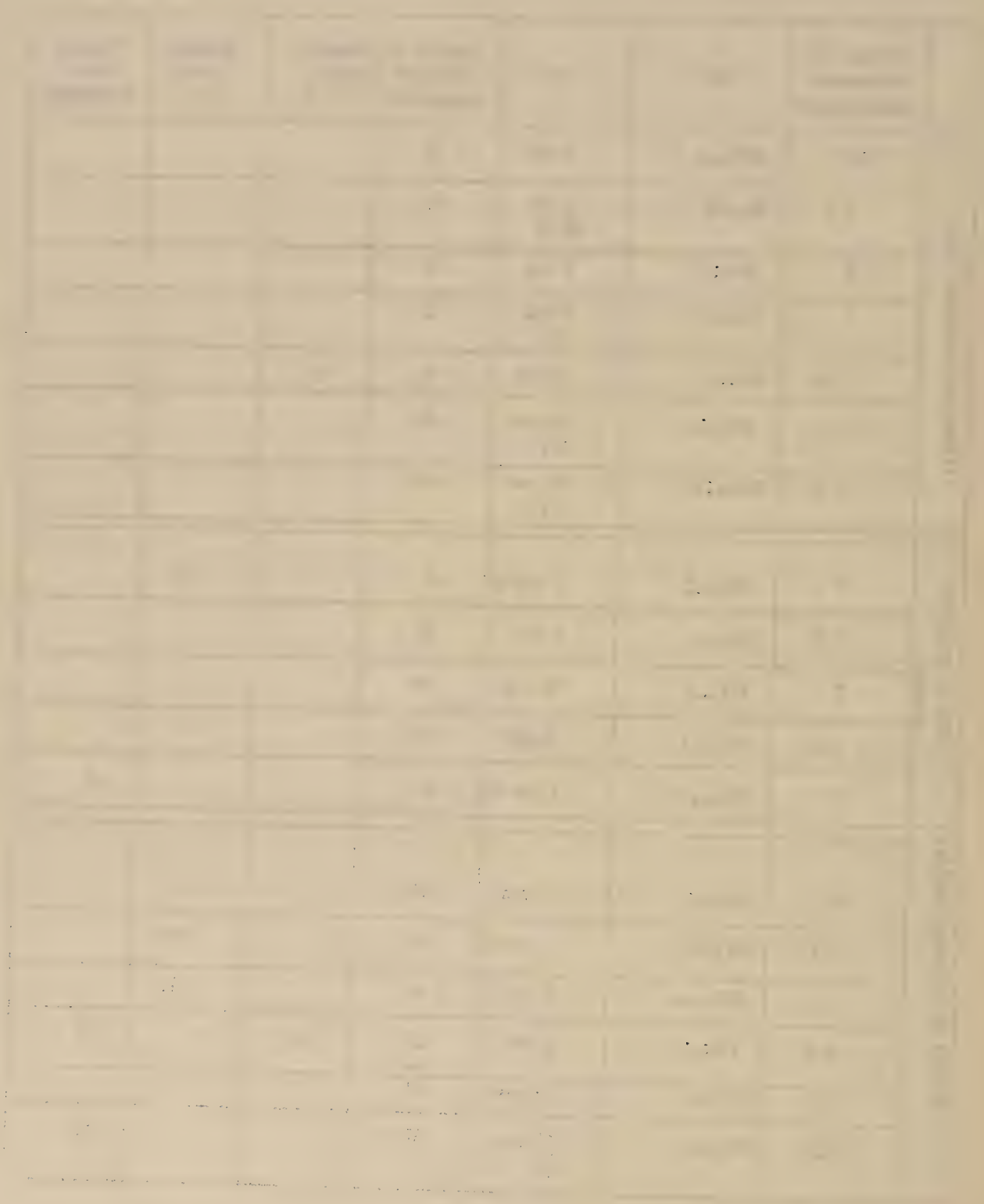
oOo

FIGURE XIII

TABLEAU RECAPITULATIF

NANISMES CONSTITUTIONNELS ET RETARDS STATURAUX

	Vitesse de croissance exp.en cm/an	NOM	AGE	Moyenne de base (HOP mg/m2/24h)	Moyenne sous H G H	Moyenne sous S T H	Moyenne sous STANOZOLOL
Vitesse de croissance lente	<27	DEV...B	4mois	92			
	4,5	BEL...D	5 ans 11/12	92			
	3	BON...C	7 ans	33			
	4	CAL...D	7 ans 1/2	33			
	2,25	JOA...J	10 ans	19	43		
	1,4	SAU...S	12 ans 1/2	49			
	1,33	MAR... M	14 ans 1/2	41			
Vitesse de croissance normale	7	GES...C	3 ans 1/2	18		46	
	5,5	DAG...J	8 ans	66			
	5	VER...F	10 ans	64			
	5,5	CRO... J	13 ANS	56			
	6	DEL... C	8 ans 1/2	55			67
Vitesse de croissance rapide	16	LEC...E	4 ans	70			
	8,7	QUI...A	4 ans 1/2	101		114	
	8,8	MAR...A	6 ans	82		70	
	6,8	VIN...J	8 ans	27 44	40		35
	7,3	CHI...M	13 ans	57			
	5,5	MEI...B	15 ans 1/2	57			57



CONCLUSIONS

L'étude de témoins normaux nous a montré que l'excrétion de HOP variait en fonction de l'âge et qu'il était légitime pour un âge donné de définir une moyenne de l'excrétion journalière et des limites valables pour 87 % des résultats. Il ne nous a pas été possible de trouver dans les conditions physiologiques un rapport constant entre HOP et vitesse de croissance.

Une investigation portant sur des nanismes et des retards staturaux d'étiologies multiples permet de rejeter également une relation directe entre HOP et vitesse de croissance. Un taux donné de HOP peut correspondre à une vitesse de croissance variable, et les variations de HOP sous l'influence d'un médicament ne permettent pas de prévoir son efficacité sur la croissance.

Au terme de notre étude les rapports entre la croissance et l'excrétion urinaire de l'hydroxyproline ne sont élucidés que bien incomplètement. Il s'agit incontestablement d'un acide aminé particulier et par son origine, et par son excrétion sans rapport avec celle des autres acides aminés urinaires et sans élimination rénale préférentielle, et par ses variations en fonction de l'âge. Les élévations de HOP décrites au cours de certaines maladies peuvent se comprendre par les modifications du métabolisme du collagène : acromégalie, maladie de Paget, hyperthyroïdie, maladies rhumatismales. Il n'en reste pas moins vrai que la cause de bien des élévations de l'hydroxyprolinurie nous échappe.

Aussi bien chez les témoins normaux que chez nos malades, certains taux élevés de HOP sans accélération de la croissance nous ont étonné, et

l'étude des dossiers n'a pas révélé de particularités notables chez ces malades. De même, il ne nous a pas été possible d'expliquer des taux de HOP inférieurs à la normale chez des sujets à croissance accélérée.

Il apparaît donc que l'hydroxyproline urinaire semble être sous la dépendance de facteurs complexes encore mal élucidés, et ne peut être en aucun cas considérée comme un témoin des processus métaboliques qui règlent la croissance.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

M. S. THIEFFRY

Vu, le Doyen de la Faculté :

M. G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
M. J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - BENOIT F.L; THIEL G.B., WATTEN R.

Hydroxyproline excretion in endocrine disease
Metabolism 1963, 12, 1072

2 - BOULANGER P. et BISERTE G.

Acides aminés libres et combinés de l'urine humaine
Exp. Ann. Biochim. Masson Edit. Paris 1956, 18 : 123

3 - EPERJESSY A., KISS A., CSEGEDI J., NEMES L., VEREPH J.

Comparative examination of the lipoprotein of bovine and fowe brain
Ozv. Szemle 1960, 6, 451

4 - GRASSMAN W., HANNIG K., SCHLEYER M.

Zur Aminosauresequenz des Kollagens II
Z. Physiol. Chim. 1960, 322; 71

5 - HANSEN H., et FITTKAU

Uber peptide in menschlichen harn
Z. physiol. Chem. 1952, 315, 152

6 - JASIN H.E., FINK C.W., WISE W., ZIFF M.

Relationship between urinary hydroxyproline and growth
J. of Clin. Investig. 1962, 41, 10

7 - KEISER H.R., SJOERDSMA A.

J. of clin. Investig 1962, 41, 1371

8 - KIBRICK A.C., HASHIRO C.Q., SAFIER L.B.

Hydroxyproline peptides of urine in arthritic patients and controls on a collagen free diet
Proc. Soc. Expl. Biol. Med. 1962, 109,473

9 - KIVIRIKKO K.I., KOIVUSALO M., LAITINEN O., LIESMAA M.

Effect of thyroxine on the hydroxyproline in rat urine and skin
Acta Physiol. Scand. 1963, 57, 462

10 - MECHANIC G., SKUPP S.J., SAFIER L.B., KIBRICK A.C.

Isolation of two peptides containing hydroxyproline from urine of a patient with rheumatoid arthritis
Arch. Biochem. Biophys. 1960, 86, 71

11 - HEILMAN E., URIVETZKY M.M., RAPOPORT C.M.

Urinary hydroxyproline peptides
J. of Clin. Investig. 1963, 42, 40

12 - NEUMAN R.E.

Hydroxyproline content of the developing chick embryo.
Proc. Soc. Expl. Biol. Med. 1951, 76, 289

13 - NEUMAN R.E., LOGAN M.A.

The determination of collagen and elastin in tissues
J. Biol. Chem. 1950, 186, 549

14 - PLAQUET P.G., BISERTE G., BOULANGER P.

Acides aminés et polipeptides des milieux biologiques. Huit formes combinées de proline, d'hydroxyproline et de glycocolle de l'urine humaine
Bull. Soc. Chim. Biol. 1960, 42, 393

15 - PROCKOP D.J., SJOERDSMA A.

Significence of urinary hydroxyproline in man
J. of Clin. Investig. 1961, 40, 843

16 - PROCKOP D.J., UDENFRIEND S., LINDSTEDT S.

A specific method for the analysis of hydroxyproline in tissues and urine
Anal. Biochem. 1960, 1, 228

17 - SCHROHENLOHER R.E., OGLE J.D., LOGAN M.A.

Two tripeptides from an enzymatic digest of collagen
J. Biol. Chem. 1959, 234, 58

18 - SMILEY J.D., ZIFF M.

Urinary hydroxyproline excretion and growth
Physiol. Reviews 1964, 44, 30

19 - WESTALL R.G.

The amino acids and other ampholytes of urine. 3 unidentified substances excreted in normal human urine
Biochem. J. 1955, 60, 247

20 - ZIFF M., KIBRICK A., DRESNER E., GRIBETZ H.J.

Excretion of hydroxyproline in patients with rheumatic and non rheumatic diseases
J. of Clin. Investig. 1956, 35, 579

Nous citerons enfin 4 publications parues récemment :

21 - BECK H.

Valeur séméiologique de l'hydroxyprolinurie
Encyclopédie médico-chirurgicale 1965, 10991, L 10

22 - CHRISTIAENS L., BIZERTE G., FONTAINE G., FARRIAUX J.P.

Etude de la proline et de l'hydroxyproline urinaire en pédiatrie
Ann. Pédiatrie, 1965, 50, 2911

23 - FILLIAT M., BRUNET M., COTTE J., ROMAGNY G., REBOUILLAT J. SITE J., GILLY R.

Hydroxyproline urinaire chez l'enfant.
Pédiatrie 1965, 20, 925

24 - JONES C.H., BERGMAN M.W., KITTNER R. J., PIGNAN W.W.

Urinary hydroxyproline excrétion in normal children and adolescents
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1964, 115, 85

oOo

19 - WESTALL R.G.

The amino acids and other ampholytes of urine. 3 unidentified substances excreted in normal human urine
Biochem. J. 1955, 60, 247

20 - ZIFF M., KIRSNER E., GRUBERT H.J.

Excretion of hydroxyproline in patients with rheumatic and non rheumatic diseases
J. of Clin. Investig. 1956, 35, 579

Nous citerons enfin 4 publications parues récemment :

21 - BECK H.

Valeur séméiologique de l'hydroxyprolinurie
Encyclopédie médico-chirurgicale 1955, 10991, I, 10

22 - CHRISTIAENS J., BIZENETE G., FONTAINE G., FARRIAUX J.P.

Etude de la proline et de l'hydroxyproline urinaire en pédiatrie
Ann. Pédiatrie, 1955, 50, 2911

23 - FILLIAT M., BRUNET M., COLTE J., ROMAGNY G., REBOUILLAT J. SITE J., GILLY R.

Hydroxyproline urinaire chez l'enfant.
Pédiatrie 1955, 20, 953

24 - JONES C.H., REISMAN M.W., KITTNER R.J., PUSMAN W.W.

Urinary hydroxyproline excretion in normal children and adolescents
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1954, 115, 85

oOo

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V° -
ODÉ 58-90